Toxische, embryotoxische und teratogene Untersuchungen im Tierexperiment mit Magnesium, Magnesiumfluorosilikat, Magnesiumtrisilikat, und mit Phthalimid als organischer Vergleichssubstanz

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von: Rolf Wirt
aus Bracht

1979

Toxische, embryotoxische und teratogene Untersuchungen im Tierexperiment mit Magnesium, Magnesiumfluorosilikat, Magnesiumtrisilikat, und mit Phthalimid als organischer Vergleichssubstanz

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von: Rolf Wirt
aus Bracht

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

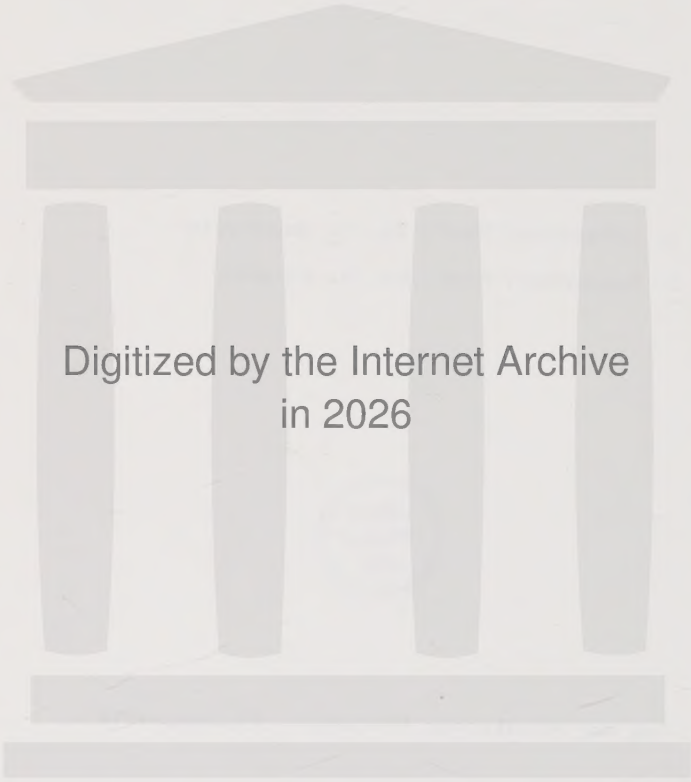
Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. E. Sauerwein
2. Gutachter: Prof. Dr. H. Weicker

Tag der mündlichen Prüfung: 27.Juni 1979

Aus der Universitätszahnklinik Bonn
Geschäftsführender Direktor: Prof.Dr.Dr. G. Schmuth

Gesamtherstellung: Druck- und Werbegesellschaft m.b.H., Euskirchener Str. 30, 5300 Bonn 1


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546505_0042

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Literaturverzeichnis und Abkürzungen	9
2.	Einleitung und Problemstellung	21
3.	Versuchsanordnung und Methode	27
3.1	Einführung in die hier angewandte Methode	27
3.2	Tierstamm	27
3.3	Umweltbedingungen	28
3.4	Tierhaltung	29
3.5	Futter	31
3.6	Futterverbrauch	34
3.7	Fertilität	34
3.8	Kontrolle der Gravidität	36
3.9	Obduktion	36
3.10	Vorbereitung der Feten für die Skelettanalyse	40
3.11	Skelettanalyse	41
3.12	Fluoranalyse	42
3.13	Dokumentation	43
3.14	Auswertungskriterien	44
4.	Untersuchungsergebnisse und Auswertung	46
4.1	Übersicht über die Untersuchungsergebnisse..	46
4.2	Auswertung der Ergebnisse der TS 256	52
4.2.1	Auswertung der maternalen Daten	53
4.2.2	Auswertung der fetalen Daten	54
4.3	Auswertung der Ergebnisse der TS 259	55
4.3.1	Auswertung der maternalen Daten	55
4.3.2	Auswertung der fetalen Daten	56
4.4	Auswertung der Ergebnisse der TS 261	58
4.4.1	Auswertung der maternalen Daten	58
4.4.2	Auswertung der fetalen Daten	59
4.5	Vergleich der TS 256, 259 und 261 unter Hinzuziehung der organischen VS 197	62

		Seite
4.6	Auswertung der Skelettanalyse	67
4.6.1	Skelettanalyse der TS 256	68
4.6.2	Skelettanalyse der TS 259	71
4.6.3	Skelettanalyse der TS 261	73
4.6.4	Vergleich der Teratogenität der TS 256,259 und 261 sowie der VS 197	76
4.7	Gewichtsverhalten der eingesetzten Muttertiere	78
4.7.1	Gewichtsverhalten gravider Mäuse der KOS_1, KOS_2 und unter chron. Belastung durch die VS 197	80
4.7.2	Gewichtsverhalten gravider Mäuse unter chron. Belastung durch die TS 256	84
4.7.3	Gewichtsverhalten gravider Mäuse unter chron. Belastung durch die TS 259	89
4.7.4	Gewichtsverhalten gravider Mäuse unter chron. Belastung durch die TS 261	94
4.7.5	Vergleich des Gewichtsverhaltens gravider Mäuse unter chron. Belastung durch die TS 256, 259 und 261	99
4.8.	Auswertung der Ergebnisse der Fluoranalyse	100
4.8.1	Auswertung der Fluoranalyse der TS 256 ...	103
4.8.2	Auswertung der Fluoranalyse der TS 261 ...	106
4.8.3	Zusammenfassung der Ergebnisse der Fluoranalyse der fluorfreien TS 256 und 261 ...	107
4.8.4	Auswertung der Fluoranalyse der TS 256 ...	110
5.	Diskussion der Ergebnisse	111
6.	Zusammenfassung	117
7.	Photoanhang	123

Verzeichnis der Abbildungen

			Seite
Abb.	1	Ausschnitt aus einem Gewichtsprotokoll zur Kontrolle der Gravidität	37
Abb.	2	Verlauf der Embryoletalitätsrate in Abhängigkeit von der Dosis der TS 259	57
Abb.	3	Graphische Darstellung der Beeinflussung der Modifikationsrate und der Mißbildungsrate durch die Dosissteigerung der einzelnen Testsubstanzen	60
Abb.	4	Vergleich der $QS\bar{x}$ der drei Testsubstanzen in Abhängigkeit von der Dosishöhe	64
Abb.	5	Lokalisation der Einzelmißbildungen in Abhängigkeit von der Dosishöhe der jeweiligen Testsubstanz	74/75
Abb.	6	Graphische Darstellung des Gewichtsverhaltens gravider Mäuse der KOS_1, KOS_2 und unter chronischer Belastung durch die VS 197	82
Abb.	7	Graphische Darstellung des Gewichtsverhaltens gravider Mäuse unter chron. Belastung durch die TS 256	86
Abb.	8	Graphische Darstellung des Gewichtsverhaltens gravider Mäuse unter chron. Belastung durch die TS 259	92
Abb.	9	Graphische Darstellung des Gewichtsverhaltens gravider Mäuse unter chron. Belastung durch die TS 261	97
Abb.	10	Regressionsgraden zur Fluoranalyse der TS 256	102
Abb.	11	Regressionsgraden zur Fluoranalyse der TS 261	104/105
Abb.	12	Regressionsgraden zur Fluoranalyse der TS 259	108/109

Verzeichnis der Tabellen

			Seite
Tabelle	1	Zusammensetzung des Standarddiätfutters	30
Tabelle	2	Übersicht über die untersuchten Testsubstanzen TS 256, TS 259 und TS 261	32/33
Tabelle	3	Übersicht über die Untersuchungsergebnisse	48-51
Tabelle	4	Gewichtsliste der KOS_1 und der KOS_2	80
Tabelle	5	Gewichtsliste der VS 197	81
Tabelle	6	Gewichtsliste der TS 256	84/85
Tabelle	7	Gewichtsliste der TS 259	89-91
Tabelle	8	Gewichtsliste der TS 261	94-96
Tabelle	9	Übersichtstabelle der maternalen und fetalen Fluorwerte	101

1. Literaturverzeichnis und Abkürzungen

A

ADLER, P. Die kollektive und kooperative Kariesprophylaxe mit Fluoriden.
Zahnärztl.Praxis 3, 26 (1952)

ADLER, P. Die Trinkwasserfluoridierung als kariesprophylaktische Maßnahme.
Dtsch.Stomat. 7, 268 (1957)

ADLER, P. Der Einfluß von Spurenelementen auf den Kariesbefall.
In: Zusammenhang zwischen Ernährung und Zahnkaries. Hrsg.: J.C.SOMOGYI
Karger, Basel 1964

ADLER, P. Der Einfluß von Spurenelementen auf den Kariesbefall.
Dtsch.Stomat. 15, 96 (1965)

ARNOLD, F.A.
DEAN, H.T.
KNUTSON, J.W. Effect of Fluoridated Public Water Supplies on Dental Caries Prevalence. Results of the Seventh Year of Study at Grand Rapids and Muskegon, Mich.
Publ.Health Rep. 68, 141 (1953)

ARNOLD, F.A.
DEAN, H.T.
KNUTSON, J.W. Effect of Fluoridated Public Water Supplies on Dental Caries Prevalence. Results of the Tenth Year of Grand Rapids - Muskegon Study.
Publ.Health Rep. 74, 289 (1959)

ARNTZ, H.J. Embryotoxische Untersuchungen im Tierexperiment mit Bis-Hydroxyaethylaminopropyl-N-Hydroxyaethyl-Octadecylamin-Dihydrofluorid und dessen Aminbase.
Med.Diss. Bonn 1975

B

BUDDECKE, E. Grundriß der Biochemie. 3.neubearb.Auflage DeGuyter, Berlin 1973

BRONSON, F.H. DAGG, C.P. SNELL, G.D. Reproduction. Health Service Res. HD 00767 (1966)

BÜHLMANN, A. 6 Jahre Fluortabletten-Aktion (Zyma) in Rohrbach bei Huttwil (1957 - 1963). SSO Bull. f. Standesfragen 42, 182 (1964)

BÜTTNER, M. Einjährige Erfahrungen mit einer Kombination von Spurenelementen zur Bekämpfung der Zahnkaries. Zahnärzt. Praxis 21, 13 (1970)

C

McClure, F.J. Hrsg. Fluoride Drinking Waters In: KÜNIG, K.G., Kariesprophylaxe mit Fluorverbindungen DZZ 21, 1352 (1966)

COOK, M.J. Anatomy of the Laboratory Mouse. Academic Press, London - New York 1965

D

DAGG, C.P. Kapitel: Teratogenesis In: GREEN, E.L., Biology of the Laboratory Mouse McGraw-Hill Book Comp. New-York -Toronto - Sydney - London 1966

DAGG, C.P. SCHLAGER, G. DOERR, A. Poligenic Control of the Teratogenicity of 5-fluorouracil in Mice. Genetics 53, 1101 (1966)

DEAN, H.T. JAY, P. ARNOLD, F.A. ELVOVE, E. Domestic Water and Dental Caries Including Certain Epidemiological Aspects of Oral L. acidophilus. Publ. Health Rep. (Wash.) 54, 862 (1932)

DEAN, H.T.
JAY, P.
ARNOLD, F.A.
ELVOVE, E.
Domestic Water and Dental Caries.
Publ. Health Rep. (Wash.) 56, 761 (1941)

DEAN, H.T.
ARNOLD, F.A.
ELVOVE, E.
Domestic Water and Dnetal Caries.
Publ. Health Rep. (Wash.) 57, 1155 (1942)

DEGENHARDT,K.H.
KLADETZKY, J.
Durch O_2-Mangel induzierte Fehlbildungen der Axialgradienten bei Kaninchen.
J.Naturforsch. 96, 530 (1954)

DEGENHARDT,K.H.
FRÄNZ, J.
YAMAMURA, H.
A Model in Comperative Teratogenesis: Dose Response to 5-fluoro-2-deoxycytidine (FCdR, Ro5-1090) in Organogenesis of Mice of Strains C57Bl/6JHan Ffm and C57Bl/10J Ffm.
Teratology, Journal of Abnormal Developement 1, 311 (1968)

DEWAR, A.D.
Body Weight Changes in the Mouse During the Oestrous Cycle and Pseudo Pregnacy
J.Endocrinol. 15, 230 (1956)

E

EIFFINGER,F.F.
KÖHLER, F.
Vergleichende teratologische Untersuchung mit organischen Fluoriden, deren Basen und Amine.
DZZ 32, 861 (1977)

EILERS, G.
Embryotoxische Untersuchungen im Tierexperiment mit Magnesiumfluorid, Kaliumfluorid und 5-Fluoruracil als organischer Vergleichssubstanz.
Med. Diss. Köln 1976

F

FICKENTSCHER,K.
KIRFEL, A.
WILL, G.
KÖHLER, F.
Sterochemical Properties and Teratogenic Activity of Some Tetrahydrophthalimids.
Mol. Pharm. 13, 133 (1976)

G

GALTON, F. zitiert in: WEBER,E., Grundriß der biologischen Statistik
Gustav-Fischer Verlag Stuttgart 1967

GARDNER, D.E.
SMITH, F.A.
HODGE, H.C.
OVERTON, D.E.
FELTMANN, R. The Fluoride Content of Placental Tissue as Related to the Fluoride Content of Drinking Water.
Science 115, 208 (1952)

GEDALIA, M.C.
BRZESINSKI,A.
ZUKERMAN,H.A. Placental Transfer of Fluoride in the Human Fetus at Low and High F-Intake.
J.Dent.Res. 43, 669 (1964)

GREEN, M.C. A Rapid Method of Clearing and Staining Specimens for Demonstration of Bone.
Ohio J. Sci. 52, 31 (1952)

GREEN,E.L.(Ed.) Biology of the Laboratory Mouse
Mc-Graw-Hill Book Comp., New York - Toronto - Sydney - London 1966

GROSSTERLINDEN,K.E. Embryotoxische Untersuchungen im Tierexperiment mi Bariumfluorid und Zinnfluorid sowie 5-Fluor-Desoxyuridin als organischer Vergleichssubstanz.
Med. Diss. Köln 1977

H

HEYER, M.E. Embryotoxische Untersuchungen im Tierexperiment mit Cetylaminhydrofluorid und Cetylamin als Base.
Med. Diss. Bonn 1974

J

JÄHNIG, A.R. Embryotoxische Untersuchungen im Tierexperiment mit Oleylaminhydrofluorid und Oleylamin als Base.
Med. Diss. Bonn 1974

JORDAN, W.A.
PETERSON,J.K.
Caries-inhibiting Value of a Dentifrice Containing Stannous Fluoride: First Year Report of a Supervised Toothbrushing Study.
J.Amer.dent.Ass. 54, 589 (1957)

JORDAN, W.A.
PETERSON,J.K.
Caries-inhibiting Value of a Dentifrice Containing Stannous Fluoride: Final Report of a Two Year Study.
J.Amer.dent.Ass. 58, 42 (1959)

K

KATZ, S.
Further Studies Concerning the Placental Transfer of Fluoride in the Rat.
J.dent.Res. 52, 206 (1973)

McKAY,
zitiert in: SAUERWEIN,E.,Zahnerhaltungskunde
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976

KILE,J.C.jr.
An Improved Method for the Artificial Insemination of Mice
Anat.Rec. 109, 109 (1951)

KLEIN, H.
Dental Caries (DMF) Experience in Relocated Children Exposed to Water Containing Fluoride. II.
J. Amer.dent.Ass. 33, 1136 (1946)

KNAPPWOST,A.
Grundlagen der kariesprophylaktischen Wirkung von lokal angewandten und innerlich verabreichten Fluorsalzen.
DZZ 23, 115 (1968)

KOCH, H.
KÖHLER, F.
Teratologgy Study of Two Isoglutamine Derivatives.
Arch.Toxicol. 35, 63 (1976)

KÖHLER, F.
OCKENFELS,H.
Teratogene Wirkung der N-Phthalyl-DL-Glutaminsäure nach intraperitonealer Applikation bei der Maus.
Separatum Experientia 26, 1157 (1970)

KÖHLER, F.
MEISE,W.
OCKENFELS,H.
Teratologische Prüfung einiger Thalidomid-Metaboliten.
Separatum Eperientia 27, 1149 (1971)

KÖHLER, F.
Zur Teratogenität von Fluoracetat und Fluorcitrat.
Experientia Birkhäuser Verlag Basel
(im Druck)

KÖHLER, F.
Compensation of the Teratogenicity of 5-fluoro-2-deoxycytidune with 2-deoxycytidine.
The Journal of Experimental Zoology
(in press)

KÖNIG, K.G.
MARTHALER, T.M.
MÜHLEMANN, H.R.
Anticaries Effect of Inorganic Fluorides and Some Organic Fluorides in Albino Rats.
Helv. Odont. Acta 1, 33 (1957)

KÖNIG, K.G.
Caries Inhibiting Effects of Amine Fluoride Dentifrice Tested in an Animal Experiment in a Clinikal Study.
Proc.Caries Symp. Zürich;
H. Huber Verlag Bern (1961)

L

LORKE, D.
Zur Methodik der Untersuchung embryotoxischer und teratogener Wirkungen an der Ratte.
Naunyn'Schmiedebergs Arch.exp.Path.u.
Pharmak. 246, 147 (1963)

LORKE, D.
Embryotoxische Wirkungen an der Ratte.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path.u.
Pharmak. 250, 360 (165)

M

MARTHALER,T.M.
Toxicy Studies with Sodium Fluoride and Amine Fluorides.
Helv.Odont.Acta 4, 33 (1960)

MARTHALER,T.M. Zur Frage des Fluorvollsalzes; erste klinische Resultate.
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 71, 671 (1961)

MARTHALER,T.M. Toxic Effects in Diets of Sodium Fluoride and Amine Fluorides.
Helv. Odont. Acta 6, 15 (1962)

MARTHALER,T.M. Karieshemmung nach 5 Jahren bei Gebrauch einer Aminfluoridzahnpaste.
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 75, 509 (1965)

MARTHALER,T.M.
KÖNIG, K.G. Der Einfluß von Fluortablettengaben in der Schule auf den Kariesbefall 6-15 jähriger Kinder.
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 77, 539 (1967)

MARTHALER,T.M. Die Kochsalzfluoridierung und Vergleich der kariesprophylaktischen Wirkung verschiedener innerlicher Verabreichungsarten von Fluor.
DZZ 23, 885 (1968)

MARTHALER,T.M. Karieshemmung durch Aminfluoridzahnpasten nach 7 jähriger Studiendauer.
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 78, 134 (1968)

MEISE, W. Zur Synthese und teratologischen Prüfung einiger Thalidomidmetabolite.
Pharmazie 6, 415 (1972)

MEISE, W. Zur Synthese und teratogenen Wirkung der Thalidomidmetabolite.
Dt. Apth. Zt. 112, 22 (1972)

Meise, W.
OCKENFELS,H.
KÖHLER, F. Teratologische Prüfung der Hydrolyseprodukte des Thalidomids.
Experientia 29, 423 (1973)

MENZEL,R.
ROSMANITH,J. Tierversuche zur Trinkwasserfluoridierung.
Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt.Orig.A 227, 113 (1974)

MUHLER, J.C.
RADIKE, A.W.
Effect of a Dentifrice Containing Stannous Fluoride on Dental Caries in Adults. II.Results at the End of Two Years of Unsupervised Use.
J.Amer.dent.Ass. 55, 196 (1957)

MUHLER, J.C.
BUTTNER, W.
The Effect of the Topical Application of Stannous Fluoride on Enamel Solubility when Penetrated with Sodium Fluoride.
J.dent.Res. 38, 1053 (1959)

MUHLER, J.C.
Effect of Stannous Fluoride Dentifrice on Caries Reduction in Children During a Three-Year Study Period.
J.Amer.dent.Ass. 64, 216 (1962)

MÜHLEMANN,H.R.
Enamel Solubility Reduction Studies with Inorganic and Organic Fluorides.
Helv.Odont.Acta 1, 23 (1957)

MÜHLEMANN,H.R.
WOLGENSINGER, F.
In vivo Reduction of Enamel Solubility in Children Using an Organic Fluoride Dentifrice.
Helv.Odont.Acta 3, 35 (1959)

MÜHLEMANN,H.R.
Über den Wettlauf verschiedener Methoden zur Fluorprophylaxe der Zahnkaries.
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 72, 511 (1962)

MÜHLEMANN,H.R.
Fortschritt mit Fluorzahnpasten?
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 73, 383 (1963)

MÜHLEMANN,H.R.
ROSSINSKI, K.
SCHAIT, A.
Physikalisches, chemisches und mikromorphologisches Verhalten von Schmelz nach Behandlung mit anorganischen und Aminfluoriden.
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 77, 230 (1967)

N

NAUJOKS, R.
Fluoride in der Schwangerschaft?
Dtsch.Med.Wschr. 97, 308 (1972)

NISHIMURA, H. Chemistry and Prevention of Congenital Abnormalities. Ch.C.Thomas, Springfield III (1964)

O

OCKENFELS, H. KÖHLER, F. Das L-Isomere als teratogenes Prinzip der N-Phthalyl-DL-Glutaminsäure. Experientia 26, 1236 (1970)

Q

QUITTEK, H. ROSMANITH,J. EINBRODT,H.J. Retention und Elimination von Bleifluorid nach tierexperimenteller oraler Zufuhr. Zbl.Bakt.Hyg., I Abt.Orig.A. 227, 110 (1974)

R

RAPOPORT,S.M. Medizinische Biochemie. 7.Aufl. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1977

RENNENBERG, G. Teratologische Untersuchungen im Tierexperiment mit MgF_2,NaSiF, SrF_2 und SnF_2. (in Vorbereitung)

RIETHE, P. ZILS, W. Kariesprophylaxe mit fluorhaltigen Lösungen im Tierversuch. DZZ 22, 10 (1967)

ROBSON,J.M. SULLIVAN,F.M. SMITH, R.L. Embryopathic Activity of Drugs. J&A Churchill Ltd. London 1965

ROLL, R. Teratologische Untersuchungen mit Thiram (TMTD) an zwei Mäusestämmen. Arch.Toxicol. 27, 173 (1971)

ROMEIS,B. JANDER,E. Handbuch der Histologie und Histochemie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1960

RUSOFF, L.L. KONIKOFF,B.S. FRYE, J.B.jr. JOHNSTON,J.E. FRYE, W.W. Fluoride Addition to Milk and its Effect on Dental Caries in School Children. Amer.J.clin.Nutr. 11, 94 (1962)

RUSSEL, A.L. WHITE, C.L. Dental Caries in Maryland Children After 5 Years of Fluoridation. Publ.Health Rep. 74, 289 (1959)

S

SAUERWEIN, E. Zahnerhaltungskunde. 3.Auflage
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976

SAUERWEIN, E. Kariologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974

SCHÄFER, T. Toxikologenkongress 1965
Abt.Phys.Toxik. (Hauptreferat) (1965)

SINGER, L.
ARMSTRONG,W.D. Determination of Fluoride in Bone with the Fluoride Electrode.
Anal.Chem. 40, 613 (1968)

STRADTMANN,K.R. Embryotoxische Untersuchungen im Tierversuch mit Kalziumfluorid im akuten Versuch, mit 5-Fluor-Desoxycytidin als organischer Vergleichssubstanz, sowie im chronischen und im Generationsversuch.
Med.Diss. Köln 1978

T

THIELEN, H. Teratologische Untersuchungen einiger anorganischer Fluorverbindungen (BaF_2, KF, $H_2(SiF_6)$) im Tierexperiment.
(in Vorbereitung)

TUCHMANN
-DUPLESSIS,H. Immunological Reactions Between the Mother and the Foetus.
Rev.Roum.Embryol.Cytol. 1, 12 (1964)

THEUR, R.C.
MAHONEY,A.W.
SARETT, H.P. Placental Transfer at Fluoride and Tin in Rats Given Various Fluoride and Tin Salts $NaSnF_5$, $NaSnCl_5$, NaF, SnF_2.
Mead Johnson Res.Center, Evansville, Indiana
D.Nutr. 101, 525 (1971)

W

WEBER, E. Grundriß der biologischen Statistik.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1967

WESPI, H.J. Fluoridiertes Kochsalz zur Kariesprophylaxe.
Schweiz.Med.Wschr. 80, 561 (1950)

WESPI, H.J. Entwicklung und gegenwärtiger Stand der Kariesbekämpfung mit "Fluorvollsalz" in der Schweiz.
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 72, 323 (1962)

WINIKER, M. Weitere Versuche zur Kariesbekämpfung mit Vanadiumverbindungen.
ORCA-Verhandlungen 4.Tagung
Berlingska Boktryckeriet Lund (1957)

WINIKER, M. Experimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung der Säurelöslichkeit von Zahnhartsubstanzen durch Spurenelemente.
Dtsch.Stomat. 15, 102 (1965)

WIRZ, R. Ergebnisse des Großversuchs mit fluoridierter Milch in Winterthur von 1958-1964.
Schweiz.Mschr.Zahnheilk. 74, 767 (1964)

WURSTEN, D.
SIEGENTHALER,W. In: Differentialdiagnose innerer Krankheiten
Hrsg.:W. SIEGENTHALER
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1967

Z

ZIEGLER, E. Über die Milchfluoridierung.
Bull.Schweiz.Akad.Med.Wiss. 12, 466 (1956)

ZIEGLER, E. Bericht über den Winterthurer Großversuch mit Fluorzugabe zur Haushaltsmilch.
Helv.paed.Acta 19, 343 (1964)

Abkürzungen

ELD	=	Embryonale Letaldosis
F	=	Feten
I	=	Implantationen
KOS	=	Kontrollserie
KOS_W	=	Wurfkontrollserie
KW	=	Käfigwechsel
LD	=	Letaldosis
LKG	=	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
M	=	Mißbildung
Mod	=	Modifikanten
p.c.	=	post conceptionem
$QS\bar{x}$	=	Quersumme der durchschnittlichen Gewichtszunahmen der graviden Mäuse
R	=	Resorptionen
TD	=	Teratogene Dosis
TS 256	=	Testsubstanz 256 = Magnesium,gepulvert
TS 259	=	Testsubstanz 259 = Magnesiumfluorosilikat
TS 261	=	Testsubstanz 261 = Magnesiumtrisilikat
VS 197	=	Vergleichssubstanz 197 = Phthalimid

2. Einleitung und Problemstellung

Seit McKAY (1929) auf eine stark erniedrigte Kariesfrequenz in endemischen Fluorgebieten hinwies, ist das Halogen Fluor als Kariesprophylaktikum ständiger Gegenstand wissenschaftlicher Forschung und in den letzten Jahren auch Gegenstand öffentlicher Diskussion.

Die in Nahrungsmitteln natürlich vorkommenden Fluor-Salze sind jedoch in den Dosen, die bei der Nahrungsaufnahme in den menschlichen Organismus gelangen, in der Regel zu gering, um kariesprophylaktisch wirksam zu werden (KNAPPWOST 1968; SAUERWEIN 1972). Aus diesem Grunde sollten sie auf ein möglichst therapeutisch effektives Maß von nach der heutigen Erkenntnis 1 ppm (= part per million) Fluor pro Tag erhöht werden (SAUERWEIN 1974; McCLURE 1966).

Andere, ebenfalls auf kariostatische Eigenschaften untersuchte Elemente wie Tantal, Molybdän und Vanadium erwiesen sich nach Untersuchungen von WINIKER (1957 und 1965, BÜTTNER (1970) und ADLER (1964,1965) in Wirkung und Anwendung dem Fluor unterlegen.

Der Modus der Fluorapplikation reicht heute von der kollektiven Trinkwasserfluoridierung (DEAN et al. 1941; KLEIN 1946; ADLER 1952 und 1957; ARNOLD et al. 1953 und 1956; RUSSEL und WHITE 1959) über semikollektive, z. T. noch im klinischen Großversuch befindliche Kochsalz- und Milchfluoridierung (MARTHALER 1961 und 1968; ZIEGLER 1956 und 1964; RUSOFF et al. 1962; WESPI 1950 und 1962; WIRZ 1964) zur individuellen Einnahme von Fluortabletten (MARTHALER und KÖNIG 1967; BÜHLMANN 1964)

und/oder der Benutzung fluorhaltiger Zahnpasten bzw. Touchierflüssigkeit (MARTHALER 1965, 1968; MÜHLEMANN und WOLGENSINGER 1959; MÜHLEMANN 1963; JORDAN und PETERSON 1957, 1959; MUHLER et al. 1957, 1959, 1962; RIETHE und ZILZ 1967). Dabei wurden als wirksame Substanzen vorwiegend Natriumfluorid, Zinnfluorid, Magnesiumfluorosilikat, saures Phosphatfluorid (KNAPPWOST 1968; MÜHLEMANN et al. 1967) und seit 1957 auch organische Fluorverbindungen, speziell Aminfluoride (MÜHLEMANN et al. 1957, 1967; MÜHLEMANN, KÖNIG, MARTHALER 1957; KÖNIG und MÜHLEMANN 1961) auf ihre kariostatische Wirkung hin überprüft und angewandt.

Nachdem MÜHLEMANN (1962) theoretische Überlegungen darüber anstellte, welche Mengen Zahnpaste, Gelee und/oder Tuochierlösung unter ungünstigen Spül- und Putzgewohnheiten verschluckt werden können, ergab sich die Notwendigkeit, die darin enthaltenen Substanzen auf toxische, embryotoxische und teratogene Effektivität hin zu untersuchen. Auch hier sollte die Grunderkenntnis von SCHÄFER (1965) Anwendung finden: "Bei Substanzen mit intensiven Wirkungen sind auch Nebeneffekte nicht ausgeschlossen. Von dem Idealmedikament mit gezielt eingeschränkten Effekten sind wir noch weit entfernt."

So prüfte MARTHALER (1960 und 1962) Zahnpasten mit Natriumfluorid und solche mit einer Mischung aus 2 Aminfluoriden, nämlich Cetylamin-Hydrofluorid und Ethoduomeen an männlichen adulten Ratten. Seine Untersuchungen ergaben, daß verschiedene Amine nicht angenommen wurden, die Tiere eher verhungerten, als bestimmte Dosen zu akzeptieren. Bei intraperitonealer Applikation erwies sich das anorganische Fluorid

bei gleicher Dosis als weitaus toxischer als die organischen Fluoride, während sich das Ergebnis bei peroraler Gabe umkehrte.

HEYER (1973) experimentierte, basierend auf MARTHALER, mit Cetylamin-Hydrofluorid und Cetylamin als Einzelsubstanzen und fand dabei heraus, daß das Cetylamin in bestimmten Dosen teratogene Wirkung zeigte, nämlich Schädelmißbildungen (Exencephalien, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten), Wirbelsäulenmißbildungen (Wirbelkörper-, -bögenmißbildungen) und Rippenanomalien, daß die Hydrofluoridbindung dabei jedoch von nebensächlicher Bedeutung ist. Die Embryotoxizität ist allerdings für das Amin größer als für sein Aminfluorid.

ARNTZ (1975) und JÄHNING (1974) kamen bei ihren Untersuchungen mit anderen Aminfluoriden und deren Basen zum gleichen Ergebnis. EIFINGER und KÖHLER (1977) fassen diese Untersuchungen zusammen und heben vor allem die Bedeutung der Fluor- B i n d u n g hervor, daß nämlich die "Art" im chemischen Sinn bzw. der "Bindungspartner" und die Dosis bzw. die Applikationsform und Dauer die Form der Nebenwirkung bestimmen kann, daß das Fluor für sich und außerhalb einer bestimmten Aminkette jedoch kaum teratogene Bedeutung hat. Präziser: das C-gebundene Fluor ist von intensiverer teratogener Bedeutung als das H-gebundene, welches eine wesentlich geringere teratogene Effektivität aufweist.

MÜHLEMANN wies 1973 (pers. Mitt.) auf den Mangel an teratogenen und embryotoxischen Untersuchungen anderer

organischer und anorganischer fluoridierter und fluoridierbarer Substanzen hin. Von letzterem erwartet er, daß sich hierbei bessere Fluor- d o n a t o r e n finden lassen, als es die bislang verwendeten sind.

Von den fluoridierbaren Substanzen ist das Magnesium (als Erdalkalimetall eng verwandt mit anderen Elementen der 2. Hauptgruppe wie Barium und Kalzium, die in Verbindung mit Fluor in der Kariesprophylaxe eine Rolle spielen) und seine Verbindungen eine der nächstmöglichen und "greifbaren" Substanzengruppe, die eventuell zu kariesprophylaktischen Maßnahmen herangezogen werden könnte (MÜHLEMANN, pers.Mitt. 1973).

KÖNIG et al. (1957); MÜHLEMANN et al. (1967) und KNAPPWOST (1968) haben über die kariesprophylaktische Wirkung von Magnesium als Magnesiumfluorosilikat berichtet.

Während bei der Trinkwasserfluoridierung, der Kochsalz- und Milchfluoridierung nahezu ausnahmslos Natriumfluorid Verwendung findet, enthalten Fluoridtouchierlösungen und fluoridhaltige Zahnpflegemittel an anorganischen Fluoriden außer Natriumfluorid vornehmlich Zinnfluorid, Monofluorphosphat und Magnesiumfluorosilikat (MÜHLEMANN 1962; RIETHE und ZILS 1967; KNAPPWOST 1968).

Bis auf die Untersuchungen von EILERS (1976), der Magnesiumfluorid sowohl peroral als auch intraperitoneal in einmaliger Applikation verabreichte, und THIELEN (im Druck), der Magnesiumfluorid in einer chronischen Versuchsreihe untersuchte, liegen vom Magnesium und seinen Verbindungen bislang keine embryotoxischen und teratogenen Untersuchungen vor.

In der heutigen Erkenntnisphase über Wirkungen und N e b e n -wirkungen von Medikamenten (und anderen, dem Organismus zugeführten Substanzen) ist es besonders notwendig, die Nebenwirkungen auf die Embryogenese zu untersuchen (siehe Kontergan-Katastrophe). Die Forderung von NISHIMURA (1964), als Höchstdosis eines Medikamentes nur diejenige Dosis zu verwenden, die mindestens zwei Dosen unterhalb der untersten teratogenen Dosis liegt, unterstreicht dies und muß auch in der Zahnmedizin Berücksichtigung finden.

In der vorliegenden Arbeit sollen daher das Magnesium, das Magnesiumfluorosilikat und das Magnesiumtrisilikat auf ihre embryotoxische Effektivität hin untersucht werden. Als Vergleichsubstanz mit bekannter Teratogenität wurde das Phthalimid (MEISE 1972; KÖHLER und OCKENFELS 1970; FICKENTSCHER et al. 1976) in diese Untersuchung mit einbezogen.

3. Versuchsanordnung und Methode

3.1 Einführung in die hier angewandte Methode

Bei der Untersuchung einer Substanz auf ihre Embryo- bzw. Feto-Effektivität ist beim intraperitonealen Applikationsmodus der Zeitpunkt, an dem das maternale Tier eine bestimmte Dosis einer Substanz erhält, von entscheidender Bedeutung für Art und Ausmaß der Schädigung. Die Effektivität einer Dosis/Substanz ist also direkt abhängig von der Entwicklungsphase, in der der Fet bzw. Embryo sich befindet (EILERS 1976).

Wir haben im Gegensatz dazu für den gesamten Versuch die chronische Applikation durch Zusatz der Versuchssubstanzen zum Futter gewählt, um alle Phasen der Embryo- bzw. Fetogenese in gleicher Weise zu belasten, zumal dies den tatsächlichen dentalen Erfordernissen und Gegebenheiten, wie sie bei der Zahnpflege angewandt werden, am ehesten entspricht (MARTHALER 1960, 1962; MÜHLEMANN und MARTHALER 1962).

3.2 Tierstamm

Die embryotoxischen Untersuchungen der Testsubstanzen (256) Magnesium, (259) Magnesiumfluorosilikat, (261) Magnesiumtrisilikat sowie der Vergleichssubstanz (197) Phthalimid (MEISE 1972; FICKENTSCHER et al. 1976) auf etwaige teratogene Wirkung wurden an weiblichen Mäusen (Colony-breeding mit 19 Linien) des SWS-Inzuchtstammes 53/65 von Boehringer, Ingelheim, durchgeführt.

Dieser Stamm zeichnet sich sowohl durch eine gleichbleibende Fertilitäts- und Mißbildungs- sowie eine hohe Wurfrate von 12 ± 1,7 Feten aus (JÄHNING 1974) und hat sich bei Arbeiten von F. KÖHLER et al. (1970, 1971, 1972, 1973); OCKENFELS (1970); W. MEISE et al. (1972, 1973); FICKENTSCHER et al. (1976); HEYER (1973); ARNTZ (1974); JÄHNING (1974) als besonders reproduzierbar erwiesen und bestens bewährt.

Die Versuchsbedingungen wurden während der ganzen Versuchsdauer konstant gehalten.

3.3 Umweltbedingungen

Um einen gleichbleibenden biologischen Rhythmus und damit gleichbleibende Fertilität und gleichbleibenden Oestrus zu gewährleisten (GREEN 1966) wurde

- durch eine automatische Klimaanlage eine Raumtemperatur von 23 °C ± 0,8 °C eingehalten,

- die von einem Thermohydrographen (Fa. W. Lambrecht KG, Göttingen) überwachte relative Luftfeuchtigkeit bei 60 % gehalten,

- durch eine Zeitschaltuhr für einen zwölfstündigen Tag-/Nachtrhythmus mit einer halbstündigen Dämmerphase vor Tagesbeginn und nach Tagesende gesorgt,

- Tageslicht von 6 Sofiten-Tageslichtröhren mit hohem Blauanteil und bekannter Lichtdichte erzeugt,

- durch 3 UV-Röhrenlampen (Deckenstrahler) und regelmäßige Kontrolle auf Luftkeime durch das Hygieneinstitut der Universität Bonn die Luftdesinfektion gewährleistet.

3.4 Tierhaltung

Die einzelnen Versuchstiere erhielten eine Nummerierung und durch einen definierten Code mit vier vollsynthetischen Farben (braun = Vesuvin "OOO extra" (Merck), blau = Methylenblau n. Ehrlich (Dr.Grubler + Co, Leipzig), rot = Alizarin (Merck), grün = Janusgrün (Merck), weiß = ungefärbt) eine Kennzeichnung. Die Farben wurden in 20 %igem Äthanol gelöst und mittels Pinsel als Tupfen auf die Rücken der Tiere aufgebracht; sie haben sich, auch wenn sie von den Tieren abgeleckt wurden, als nicht embryoeffektiv erwiesen (KÖHLER, mündl. Mitt. 1977). Diese Kennzeichnung wurde für die tägliche Gewichtskontrolle (siehe unten) der graviden Tiere benötigt.

Je fünf Versuchstiere befanden sich in einem Makrolon®-Käfig, Typ 2 mit Chrom-Vanadium-Gitterdeckel. Als Einstreu haben wir Altromin® "keimfrei" benutzt.

Aus Plastikflaschen (250 ml) mit Chrom-Vanadium-Nippeln erhielten die Tiere Wasser ad libitum. Die Käfige wurden alle zwei Tage gewechselt, mechanisch unter fließendem Wasser, dann in einem heißen Wasserbad (60 bis 70 °C) gereinigt und anschließend mit Incidin® desinfiziert. Die Wasserflaschen erhielten im 2-Tage-Rhythmus, alternierend

Tabelle Nr. 1

Analyse der Zusammensetzung des Standard-Diätfutters
1311 (Mehl)
1314 (Preßling; Ø 10 mm)

der Firma ALTROMIN

Rohnährstoffe	
Rohprotein	23.0 %
Rohfett	5.0 %
Rohfaser	4.5 %
Asche	6.5 %
Wasser	13.5 %
N-freie Extraktst.	47.5 %

Umsetzbare Energie:	
Kcal/kg	3.250
KJ /kg	13.600

Mineralstoffe / kg Diät	
Calcium	0.9 %
Phosphor	0.7 %
Magnesium	0.2 %
Natrium	0.2 %

Spurenelemente	
Mangan	45.0 mg
Eisen	130.0 "
Kupfer	13.0 "
Zink	60.0 "
Jod	1.0 "
Fluor	10.0 "

Vitamin-Zusatz/ kg Diät	
Vitamin A	15.000 IE
Vitamin D_3	600 IE
Vitamin E	75 mg
Vitamin K_3	3 mg
Vitamin B_1	18 mg
Vitamin B_2	12 mg
Vitamin B_6	9 mg
Vitamin B_{12}	24 mcg
Nikotinsäure	36 mg
Pantothensäure	21 mg
Folsäure	2 mg
Biotin	60 mcg
Cholin	600 mg
Vitamin C	36 mg

Aminosäuren	
Lysin	1.2 %
Methionin + Cystin	0.7 %
Phenylalanin + Tyrosin	1.8 %
Arginin	1.4 %
Histidin	0.5 %
Tryptophan	0.2 %
Threonin	0.8 %
Isoleucin	1.2 %
Leucin	1.8 %
Valin	1.1 %

Quelle: Laboranalyse der Fa. ALTROMIN; in Zusammensetzung und Gehalt von dieser garantiert.

mit dem Käfigwechsel, eine Reinigung durch Intensivspülung von oben und unten. Die Wassernippel wurden mit heißem Wasser ausgeschwemmt, was eine Keimreduzierung auf weniger als fünf Keime pro Liter bewirkte. Die regelmäßige Keimkontrolle von Nippeln, Flaschen und Käfigen wurde ebenfalls vom Hygieneinstitut der Universität Bonn durchgeführt.

Die Tiere erhielten das Futter aus Futterautomaten nach ASTA®, die vor Versuchsbeginn mechanisch unter fließendem Wasser gereinigt wurden, dann in ein RBS_{25}® -Bad kamen, abgespült, ausgekocht und anschließend 24 h gewässert und dann getrocknet wurden. Der Futterautomat verblieb während der jeweiligen (18-tägigen)Versuchsdauer bei den fünf zusammengehörenden Versuchstieren.

3.5 Futter

Die Aufzucht der Versuchstiere erfolgte mit Standard-Diät-Preßfutter Nr. 1314 der Fa. Altromin. Mit Versuchsbeginn, d.h. mit Einsetzen der besamten Weibchen (Fünfergruppe) erhielten die Tiere das Standard-Diätfutter Nr. 1311 "gemahlen" (Fa. Altromin), um eine homogene Mischung mit den Testsubstanzen zu ermöglichen. Das Futter, für das die genannte Firma völlige Keimfreiheit und konstante Zusammensetzung garantiert, besitzt die in Tabelle Nr. 1 angegebenen Analysewerte.

Die untersuchten Substanzen haben wir gewichtsverhältig in Gramm pro 100 g Futter und in teillogarithmisch

Tabelle Nr.2

Übersicht über die untersuchten Substanzen

Testsubst.-Nr.	256	259	261
Bezeichnung	Magnesium, gepulvert	Magnesiumfluorosilikat-6-hydrat (technisch)	Magnesiumtrisilikat (USP XVIII)
Summenformel	Mg	$MgSiF_6 \cdot 6H_2O$	$Mg_2Si_3O_6 \cdot x\ H_2O$
Atomgewicht/ Molekulargew.	24,31	274,48	260,86 (wasserfrei)
Hersteller	E. Merck, Darmstadt	Riedel-DeHäen, Seelze/Han.	Riedel-DeHäen/Han.
Artikel-Nr.	5815	01415	13722
Chargen-Nr.	6382185	6 E 30194	2406413722
Typanalyse	Mg-Gehalt 99 %		Gehalt an MgO 23 %
	in HCl unlösliche Anteile 0,05%	Eisen (Fe) 0,02%	Gehalt an SiO_2 52 %
	Eisen (Fe) 0,05%	Schwermetalle (als Pb) 0,005%	wasserlösliches
		Chlorid (Cl) 0,05 %	Glühverlust (800°C) 23 %
		Sulfat (SO_4) 0,2 %	freies Alkali (berechnet als MgO) 0,2 %
		Arsen (As) 0,002%	Schwermetalle (als Pb) 0,0002%
			Chlorid (Cl) 0,02 %
			Sulfat (SO_4) 0,2 %
			Arsen (As) 0,0005%
			Säurebindungsvermögen: 140-160ml 0,1 N HCl/g wasserfreie Substanz

Vorkommen	nur gebunden als $MgCO_3$ (Magnesit) $MgCO_3 \cdot CaCO_3$ (Dolomit) $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ (Talkum) $Mg_4Si_5O_{15}(HO)_2$ (Meerschaum) Erdrinde 1,9 %, Meerwasser Mineralwasser, Chlorophyll		
Besonderheiten	starkes Reduktionsmittel, verbrennt mit blendend weißem Licht zu MgO		Zusammensetzung DAC: 29,5 - 32 % MgO + 65 - 68,5 % SiO_2, berechnet auf die bei 1000 °C geglühte Substanz
Verwendung technisch	haupts. in Form von Legierungen (Magnalium, Hydronalium, Duraluminium) in der Elektronik, Schiffs- und Flugzeugbau, Feuerwerkerei, Photographie	Härtungsmittel für Mörtel und Beton; zur Holzkonservierung (10 %ige Lsg)	als Stabilisator von Mineralsäure; Antioxydans
medizinisch	bei org. Sythesen-Gringnard Reaktion bei Fluorvergiftungen	Früher: bei Karies, Wunddesinf., Desinf. der Mundhöhle, Gonorrhoe, Cystitis, Ungeziefervertilgung	als Antacidum bei Hyperacidität bzw. Ulcus
Eigenschaften	silberweißes, glänzendes Erdalkalimetall; spez. Gewicht (D):1,74; leicht löslich in Säuren; schwer löslich in Alkalien u. kaltem Wasser; wasserzersetzend	weiße Kristalle/ kristallines Pulver; leicht löslich in Wasser, schlechter in Alkohol	geruchs- und geschmacklos Pulver, in Wasser unlöslich

benutzte Quellen:
- Index Merck, 1961
- Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 1977
- Holleman-Wiberg, Lehrbuch der anorganischen Chemie, 1964

steigender Konzentration (z.B. 0,01%; 0,02%; 0,04%; 0,08%; 0,16%; 0,32%; 0,64%; 1,28%; 2,56%; 5,12 %; 10,24%; 20,48%) in das Standard-Diätfutter nach den Regeln der Galenik eingerieben und maschinell homogenisiert. Es wurde jeweils ein Vorrat von 1000 g pro Substanz und Dosis angelegt.

Das derart präparierte Futter (nur die Kontrollserien KOS_1 und KOS_2 bekamen das Futter Nr. 1311 ohne Zusätze) wurde vom Tag 0 post conceptionem an im Futterautomaten ASTA ® ad libitum angeboten. Die Testsubstanzen verabfolgten wir also nicht wie bei HEYER (1974), ARNTZ (1975), JÄHNIG (1974) und GROSSTERLINDEN (1977) peroral im Trinkwasser, mittels Magensonde oder intraperitoneal.

3.6 Futterverbrauch

Der Futterverbrauch ließ sich täglich durch Differenzbildung zwischen Futtereinwaage und -auswaage ermitteln und wurde protokolliert. Eine Fehlerquote von $\pm$ 7 % (STRADTMANN, 1978) durch Herausscharren von Futter und/oder Hineinbringen von Einstreu aus/in den Futterautomaten durch die Tiere wurde, da bekannt, in Kauf genommen. Hier liegt die größte Variable unseres Versuchsaufbaus.

3.7 Fertilität

Bei den weiblichen Mäusen unseres SWS-Inzuchtstammes besteht bei normaler Kondition ein 4-tägiger Oestrus.

Die Zeit der Ovulation - alle 4 Tage drei bis vier Stunden vor "Licht an" (GREEN 1966) - wurde auf zwei Arten bestimmt:

a) durch Vaginalabstrich: Zum Zeitpunkt der Ovulation erscheint an der Vaginalschleimhaut der Tiere ein Schollenepithel, das je nach Ausprägung anzeigt, ob die Ovulation kurz bevorsteht oder bereits in Gang ist (GREEN 1966);

b) durch tägliche Kontrolle des Körpergewichtes: Vom ersten bis dritten Tag nach der Ovulation steigt das Gewicht der Mäuse an, um dann wieder bis zur Ovulation am Tage vier post ovulationem 1 bis 2 g abzusinken (GREEN 1966).

Oestrus und Ovulation hängen ganz wesentlich und direkt proportional von der Konstanz der Umweltbedingungen ab (GREEN et al. 1966; BRONSON et al. 1966, DEWAR 1956).

Zum Zeitpunkt der Ovulation erfolgt die künstliche Besamung nach der Methode von KILE (1951), anschließend die Begattung der Weibchen durch je drei Männchen. Diese Kombination stellt sicher, daß das Sperma zu über 90 % zu den Ovarien gelangt (GREEN 1966; BRONSON et al. 1966).

Der Tag der Besamung bzw. Konzeption ist der Tag 0 der Gravidität = Tag 0 post conceptionem (p. c.), auf den sich in dieser Arbeit alle Zeitangaben beziehen.

3.8 Kontrolle der Gravidität

Der tägliche Wiegevorgang der eingesetzten Versuchstiere diente der Kontrolle der Gravidität (DEWAR 1956) bzw. des Gewichtsverhaltens der Versuchsgruppen unter der Belastung durch die jeweiligen Substanzen.

Diese mußte in der Zeit zwischen 10^{00} (= "Licht an") und 10^{30} Uhr geschehen, da in diesem Zeitraum die Streuung bezüglich Gewicht und Stoffwechselverhalten der Graviden 0,1 % beträgt (DEWAR 1956). In der Zeit davor (Futteraufnahme primär in der Dunkelphase) und danach (Koten und Urinieren) beträgt die Streuung mehr als 11 % (ARNTZ 1975; HEYER 1973; DEGENHARDT et al. 1954, 1968; JÄHNIG 1974, LORKE 1965). Das Gewicht am Tage 0 p.c. Stunde 0 (=Zeitpunkt des Einsetzens)ist für alle anderen Gewichtsangaben das Bezugsgewicht, angegeben als plus-minus-Differenz.

Ein gravides Tier, das eine "normale", d.h. eine nicht durch Testsubstanzen belastete Gravidität durchmacht, nimmt bis zu deren Ende am Tage 18 p. c. nach bisherigen Erfahrungen um 28 $\pm$ 2,5 g zu (GREEN 1966; GROSSTER-LINDEN 1977).

3.9 Obduktion

Der Wurftermin des SWS-Stammes liegt zwischen Tag 18 p. c. + 1 h und Tag 19 p. c. + 6 h (COOK 1965). Um zu verhindern, daß die Muttertiere post partum anomale Jungtiere, Plazenten und Resorptionen fressen, was eine genaue Kontrolle der gesamten Einwirkung der Substanz auf die Früchte vereiteln würde, wurden alle eingesetzten Mäuseweibchen am Tag 18 p. c. in Chloroform abgetötet und obduziert.(Einzige Ausnahme: die Wurfkontrollserie KOS_W)

Abbildung 1

Ausschnitt aus einem Gewichtsprotokoll zur Kontrolle der Gravidität

Ein U-Schnitt in unteren Teil des Abdomens eröffnete den Situs, der auf Veränderungen der Leber, Nieren und des Verdauungstraktes hin inspiziert wurde. Die Uteri mit den Feten wurden ausgespannt und mit einer Gefäßschere von der Vagina aus eröffnet.

Die Feten haben wir mit der Plazenta abgelöst, die Plazenta nahe der Implantationsstelle belassen, die Feten vom Korion befreit und entsprechend ihrer Lage im Uterus vaginabezogen auf einer Glasplatte angeordnet, gewogen und photographiert. Die Anzahl der Feten, deren Gewicht, die Anzahl der Resorptionen und evtl. Situsveräderungen wurden in einem Obduktionsprotokoll registriert (COOK 1965; DEGENHARDT et al. 1968; DAGG et al. 1966; GREEN 1952).

In Anlehnung an LORKE (1963) lassen sich in den Uteri am eröffneten Mäusesitus folgende morphologische Befunde erheben:

a) normale Feten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 1,25 g $\pm$ 0,31 g;

b) retardierte Feten (nach LORKE "Kümmerformen") sind in der uterinen Entwicklung zurückgebliebene, kleine, unreife Feten mit einer oft bläulich-livide bis dunkelrot verfärbten, leicht verletzbaren, sehr zarten Haut. Sie haben ein signifikant geringeres Gewicht und zeichnen sich mikroskopisch durch das Fehlen bzw. die geringere Größe von Knochenkernen aus;

c) mißgebildete Feten lassen sich oft schon makroskopisch an Exencephalien, Amelien oder abdominalen Eventrationen erkennen, während Anomalien im Skelettsystem erst bei der mikroskopischen Analyse zu Tage treten;

d) embryonale Resorptionen: Hierbei kam es durch Schädigung des Muttertieres zum Absterben des sich in utero entwickelnden Embryos erst relativ kurz vor dem Wurftermin bzw. der Obduktion. Nach LORKE liegt hier der sogenannte Fruchttod vor. Es findet sich hierbei eine normal große Plazenta mit einem ca. 3 bis 5 mm großen eiförmigen Gebilde, das oft noch die ursprüngliche Gestalt des Keimlings erkennen läßt (TUCHMANN - DUPLESSIS 1964);

e) Keimresorptionen sind kleine, etwa stecknadelkopfgroße nekrotische Massen, die ohne erkennbare Plazenta an der Implantationsstelle in einem engen Uterus sitzen. Der Fruchttod ist hier schon früh eingetreten;

f) einen leeren Uterus mit Nidationsstellen findet man, wenn die eingenisteten Eier sehr früh absterben. Es kam dann in der Regel zu einem Abort. Von seinem Zeitpunkt hängt es ab, ob sich die Anzahl der Nidationen ermitteln läßt.

g) ein leerer Uterus ohne Nidationsstelle liegt vor, wenn die befruchteten Eier vor der Nidation absterben oder das Weibchen infertil ist. Es lassen sich hier juvenile, enge Uterushörner darstellen.

Es ist durch eine Situsinspektion allein nicht möglich, die beiden letztgenannten morphologischen Unterschiede exakt zu definieren.

3.10 Vorbereitung der Feten für die Skelettanalyse ("Clearing")

Zur Ermittlung der Mißbildungen des Skelettsystems wandten wir ein kombiniertes Klärungs- und Färbeverfahren an, das auf DAWSON (1926) und CRARY (1962) basiert. Dieses Verfahren wurde in leichter Modifikation wie folgt durchgeführt:

- Ausweiden der Feten, kennzeichnen durch Hängeetiketten und Befestigung an einem "Mazerationsrädchen", das die Feten durch die verschiedenen Stufen des Verfahrens transportierte,
- Entfetten, Fixieren und Dehydrieren der Feten in Isopropanol für 24 h,
- Mazeration in 10 %iger KOH und einem 1 %igen Tensid (KÖHLER, noch nicht veröffentlichte Arbeit) für ca. 40 Min., dann in 2 %iger KOH für 24 h,
- Selektive Färbung des Skelettes in 1 %iger KOH und 0,5 %igem Alizarinrot S für 24 h,
- Entlaugen der Feten in fließendem Wasser (24 h),
- Klären (= Durchsichtigmachen der verbliebenen Weichteile) der Feten in einer von 10 % bis 100 % aufsteigenden Glycerinreihe mit einer auf 60 ^{0}C aufgeheizten Zwischenstufe für 24 h (im Glycerinautomaten "Technikon Duo" Fa. Technikon),

- Abflaschen und Fixieren der Feten in entlüftetem 97 %igem Glycerin + 3,5 %igem Formalin.

3.11 Skelettanalyse

Unter einem Binokularmikroskop (Fa. Zeiss) erfolgte bei 6- bis 20facher Vergrößerung die systematische Beurteilung und Auswertung des Skelettsystems der geklärten Feten. Dabei mußten nach LORKE (1965) als Mißbildung klassifiziert werden:

- An der Wirbelsäule fehlende Knochenkerne, deren asymmetrische bzw. unregelmäßige Anordnung, deutliche Spaltung sowie Verwachsungen von Knochenkernen, Wirbelkörpern bzw. -bögen;

- an den Rippen: Verwachsungen, Gabelungen, Wellenform, Rippenaplasien und Nonartikulation einzelner Rippen mit der Wirbelsäule;

- am Becken: verwachsene oder asymmetrisch angelegte Knochenkerne;

- an den Extremitäten: Fehlen, Verwachsungen oder Verkürzungen von Humerus, Ulna, Radius, Femur, Fibula oder Tibia sowie eine Reduktion der Mittelfußknochen auf weniger als drei;

- am Schädel: Gaumen- bzw. Kieferspalten, deutlich erweiterte Schädelsuturen, Fehlen oder unvollständige Anlage von Schädelknochen sowie ein zweigeteiltes Zungenbein.

Bei der Beurteilung traten manchmal Schwierigkeiten auf, weil manche Veränderungen auch bei den unbehandelten Tieren der KOS als Modifikanten auftraten (GREEN 1966). Auch war es nicht immer leicht, zwischen einem etwas in der Entwicklung zurückgebliebenem Fet und einem mit einer echten Mißbildung zu unterscheiden (siehe auch LORKE 1963, 1965).

3.12 Fluoranalyse

Um die Fluoreinbaurate und den Fluorumsatz bei den Muttertieren zu kontrollieren, haben wir die Unterkiefer aller eingesetzten Tiere herauspräpariert und aus dem Käfig einer jeden Versuchsgruppe am letzten Tag jedes Versuchs Kotproben entnommen. Zur Bestimmung des fetalen Fluorgehalts behielten wir aus jedem Wurf 1 - 2 Feten zurück, die gewichtsmäßig im Mittelwertbereich lagen und äußerlich keine Hinweise auf eine Mißbildung gaben.

Die so gewonnenen drei Präparate einer jeden Versuchsgruppe wurden jeweils mit einer Feinanalysenwaage (Fa. Sartorius Werke, Göttingen) in Quarztiegel eingewogen und bei 550 - 560 ^{o}C in einem mittels Thermostat und Zeitschaltuhr gesteuerten Tiegelofen (Fa. Haereus, Typ Haereus 015, 2500 W) unter stufenweiser Aufheizung für 48 h verascht.Der Wert von 560 ^{o}C durfte nicht überschritten werden, um ein Vergasen des Fluors zu vermeiden, was eine Verfälschung der Ergebnisse bedeutet hätte. Nach Abkühlen der Tiegel und Überführen in einen Exsikkator wurde das Aschengewicht ausgewogen, die Aschenproben in 50 ml 0,5 N Salzsäure (hergestellt aus TITRISOL ®

Fa. Merck Art. Nr. 9970) gelöst und in fluorfreie Polyäthylenfläschchen abgefüllt.

Von den so gewonnenen Lösungen entnahmen wir jeweils 10 ml und neutralisierten mit einem pH-Meter (Fa. WTW Wissenschaftlich-Technische-Werkstätten, Weilheim, Typ "pH Digi 520") mit 0,1 - 2,5 N NaOH unter Registrierung der zugefügten Volumina auf pH 7.

Von den so neutralisierten Proben entnahmen wir wiederum jeweils 9 ml und gaben 1 ml TISAB III - Pufferlösung (Fa. Orion Research Inc., Cambridge, Massachusetts, USA; Art.-Nr. 94-09-11) hinzu, wodurch vor allem die störenden Aluminium-Ionen abgepuffert wurden.

Mit einer Fluorsonde (Fa. Orion Res. Inc., Mass., USA; Modell 701, Typ Digital-pH-meter) wurde das "freie" ionisierte Fluor als der negative Koeffizient der Lösungen gemessen, der anhand einer Eichkurve direkt als ppm Fluor der Probe abgelesen werden konnte. Der Fluorgehalt der frischen Präparate (Lebend-Gewichte) ließ sich mathematisch ermitteln. Diese quantitative Fluoranalysen wurden nach den bewährten elektrolytischen Methoden von SINGER et al. (1968), MENZEL et al. (1974), und QUITTEK et al. (1974) vorgenommen.

3.13 Dokumentation der Skelettanalyse

Alle Modifikanten und Mißbildungen wurden zwecks EDV auf Komputerbögen eingetragen. Von den fertig abgeflaschten Feten wurden pro Wurf je ein normalentwickelter Fet, eine typische Modifikante sowie alle Mißbildungen aufgehoben.

3.14 Auswertungskriterien

In Anlehnung an HEYER (1973) wurden zur Charkterisierung der Würfe als Auswertungskriterien die folgenden Daten erhoben:

n I = Anzahl der Implantationen
n R = Anzahl der Resorptionen
n F = Anzahl der Feten
n M = Anzahl der mißgebildeten Feten
n Mod = Anzahl der Feten mit Modifikationen.

Für diese Angaben wurden die Werte aller Würfe pro Dosis und Testsubstanz addiert.

Zur Charakterisierung der Wirkung einer Dosis (LORKE 1965) legten wir die folgenden Relationen zu Grunde, und zwar ergab:

$\frac{R}{I}$ als prozentueller Anteil der embryonalen Letalität die Resorptionsrate

$\frac{M}{F}$ als prozentueller Anteil der mißgebildeten Feten die Mißbildungsrate

$\frac{Mod}{F}$ als prozentueller Anteil der Feten mit Modifikanten die Modifikationsrate.

Zusätzlich wurde mit $\bar{x}g$ das Durchschnittsgewicht der Feten einer Dosisgruppe berechnet.

Weiter fand in der Auswertung der nach WEBER (1967) definierte Begriff der Letaldosis (LD) Anwendung sowiein Anlehnung daran der Begriff der Teratogenen Dosis (TD) (LORKE 1965; HEYER 1973; JÄHNIG 1974; KOCH et al.1975):

1. Letaldosis $_{100}$ (LD_{100}) = die Dosis, bei der keines der adulten Versuchstiere überlebte, also eine 100 %ige Tötungsrate vorliegt

2. Letaldosis$_{50}$ (LD_{50}) = die Dosis, bei der 50 % der adulten Versuchstiere zu Tode kam.

3. Embryonale Letaldosis$_{50}$ (ELD_{50}) = die Dosis, bei der 50 % der Embryonen abgetötet wurde

4. Teratogene Dosis$_{50}$ (TD_{50}) = die Dosis, bei der 50 % der Feten mißgebildet sind.

4. Untersuchungsergebnisse und Auswertung

4.1 Übersicht über die Untersuchungsergebnisse

Die nachfolgende Übersichtstabelle erlaubt einen Überblick über die toxischen, embryotoxischen und teratogenen Wirkungen der untersuchten Testsubstanzen Magnesium (TS 256), Magnesiumfluorosilikat (TS 259), Magnesiumtrisilikat (TS 261) und der organischen Vergleichssubstanz Phthalimid (VS 197).

Wir finden darin die einzelnen applizierten Dosen in g/100 g Futter, die mit der jeweiligen Testsubstanz gefahren wurden.
In den darauffolgenden Zeilen sind unter "Maternale Daten" die Anzahl der eingesetzten Versuchstiere, die Anzahl der graviden Weibchen, die Anzahl der Graviden, die vorzeitig abortierten, die Anzahl der ad exitum gekommenen Tiere und die Anzahl der Infertilen angegeben.
Darauf folgt die Quersumme der Gewichtszunahmen der Versuchstiere ($QS\bar{x}$) über die Zeit der Versuchsdauer (Tag 0 p.c. bis Tag 18 p.c.) und in der nächsten Zeile deren Schwankungsbreite.
Daran schließen sich an die Werte des durchschnittlichen Futterverbrauchs pro Tag und Tier und dessen Schwankungsbreite.

Unter "Fetale Daten" findet sich zunächst eine Aufschlüsselung der Würfe einer Dosisgruppe in Anzahl der Implantationen, der Resorptionen, der Feten sowie

die absoluten Zahlen der Mißgebildeten und der Feten mit Modifikationen. Die mit diesen Daten gewonnenen Relationen wie die Resorptionsrate ($\frac{R}{I}$ in %), die Mißbildungsrate ($\frac{M}{F}$ in %) und die Modifikationsrate ($\frac{Mod}{F}$ in %) schließen sich an.
Die beiden darauffolgenden Zeilen kennzeichnen das durchschnittliche Gewicht der Feten und dessen Schwankungsbreite.

Die maternalen Fluorwerte (Fluorgehalt des Kiefers als Ausdruck des Fluoreinbaus; Fluorgehalt des Kotes als Indikator für den Fluorumsatz) und die fetalen Fluorwerte (Fluorgehalt der Feten für den Fluoreinbau auf der fetalen Seite) sind in diese Tabelle aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht aufgenommen, sondern im Kapitel 4.8 "Fluoranalyse" zusammengefaßt und gesondert besprochen worden.

Bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse dienten uns die Werte der beiden Kontrollserien KOS_1 und KOS_2 als Bezugspunkte bzw. als Maßstab.
Die zusätzlich angegebenen Daten einer Wurfkontrollserie KOS_w zeigen, wieviele Feten unter "normalen" Umständen zur Welt gebracht wurden und überlebten (s. auch 3.9 S. 36).

Tabelle Nr. **3**

Übersichtstabelle über die Untersuchungsergebnisse

Nr. der Serie/ Testsubstanz	I	II	III	256				
Substanz	KOS_1	KOS_2	KOS_w	Magnesium, gepulvert				
Dosis %	--	--	--	1,28*	2,56	5,12	10,24	20,48
Maternale Daten								
n Eingesetzte	5	5	--	5	5	5	5	5
n Gravide	5	5	49	5	3	4	4	4
n Aborte	--	--	--	--	--	1	1	--
n Exitus	--	--	--	--	--	--	--	1
n Infertile	--	2	--	--	2	1	1	1
Grav.-Gewicht QS$\bar{x}$ in g	176,4	195,6	--	(114,5) 187,3*	203,5	121,8	52,6	-96,3
Grav.-Gewicht l± in g	139,9	47,8	--	(314,5) 66,0*	85,5	34,3	20,8	65,5
Futterverbrauch g/d in g	6,8	6,4	--	10,5	8,4	8,3	12,6	10,5
Futterverbrauch l± in g	6,0	4,4	--	10,0	5,2	9,5	35,4	13,1
Fetale Daten								
n I	79	54	--	(75) 64*	46	57	66	24
n R	6	4	--	(16) 5*	1	1	11	24
n F	73	50	599	59	45	56	55	--
n M	--	1	--	4	5	13	31	--
n Mod	32	11	--	32	18	19	11	--
R/I (=ELD)%	7,5	7,4	--	(21,3) 7,8*	2,2	1,8	16,7	100
M/F (= TD) %	--	2	--	7,1	12,5	24,5	50,0	--
Mod/F (=Mod)%	43,8	24,4	--	54,0	40,0	33,9	17,7	--
Fetales Gew. $\bar{x}$g in g	1,21	1,11	--	1,17	1,04	0,98	0,69	--
Fetales Gew. l± in g	0,28	0,30	--	0,23	0,57	0,26	0,31	--

* bereinigte Werte ohne Maus 7968; ursprüngliche Werte in ( )
siehe hierzu auch: "Auswertung der Ergebnisse der TS 256" 4.2 Seite 52

Nr. der Serie/
Testsubstanz 259

Substanz Magnesiumfluorosilikat-6-hydrat

Dosis %	0,01	0,02	0,04	0,08	0,16	0,32	0,64	1,28
Maternale Daten								
n Eingesetzte	5	5	5	5	5	5	5	5
n Gravide	3	3	2	4	4	5	4	5
n Aborte	--	--	--	--	--	--	--	--
n Exitus	--	--	--	--	--	3	3	5
n Infertile	2	2	3	1	1	--	1	--
Grav.-Gewicht QS$\bar{x}$ in g	139,6	162,4	163,5	90,9	-22,8	-169,6	-147,6	--
Grav.-Gewicht $1^{\pm}$ in g	54,3	29,3	17,4	171,7	202,1	22,1	--	--
Futterverbrauch g/d in g	7,7	11,5	8,5	6,0	8,5	8,5	8,7	3,4
Futterverbrauch $1^{\pm}$ in g	11,6	13,8	9,2	4,0	12,5	26,6	20,5	11,6
Fetale Daten								
n I	49	46	35	62	58	30	13	--
n R	5	3	5	30	22	30	13	--
n F	44	43	30	32	36	--	--	--
n M	2	2	6	14	19	--	--	--
n Mod	18	18	10	13	14	--	--	--
R/I (= ELD) %	10,2	6,5	14,3	48,4	37,9	100	100	--
M/F (= TD) %	4,9	5,3	23,1	51,9	55,0	--	--	--
Mod/F(=Mod) %	46,2	47,4	33,3	48,1	41,1	--	--	--
Fetales Gew. $\bar{x}$g in g	1,01	1,10	1,09	0,99	0,87	--	--	--
Fetales Gew. $1 \pm$ in g	0,34	0,29	0,21	0,50	0,22	--	--	--

Nr. der Serie 261

Substanz	Magnesiumtrisilikat						
Dosis %	0,08	0,32	1,28	2,56	5,12	10,24	20,48
Maternale Daten							
n Eingesetzte	5	5	5	5	5	5	5
n Gravide	5	3	5	4	5	5	5
n Aborte	--	--	--	--	--	--	--
n Exitus	--	--	--	--	--	--	--
n Infertile	--	2	--	1	--	--	--
Grav.-Gewicht $\bar{x}$ in g	168,9	181,2	171,8	181,2	163,2	113,4	105,1
Grav.-Gewicht $1\pm$ in g	77,8	76,1	167,3	79,0	44,8	124,8	98,0
Futterverbrauch g/d in g	7,6	9,8	7,5	7,2	6,5	6,5	6,4
Futterverbrauch $1\pm$ in g	8,8	10,8	7,2	4,8	3,6	6,0	4,8
Fetale Daten							
n I	84	42	75	62	81	80	85
n R	2	2	17	3	4	16	14
n F	82	40	58	59	77	64	71
n M	2	1	3	--	5	4	5
n Mod	31	17	33	30	25	26	54
R/I (= ELD) %	2,4	4,8	22,7	4,8	4,9	20,0	16,5
M/F (= TD) %	2,4	2,5	5,2	--	6,5	6,3	7,5
Mod/F (=Mod) %	40,3	48,6	62,3	55,5	35,2	44,1	80,6
Fetales Gew. $\bar{x}g$ in g	1,17	1,26	1,19	1,19	1,14	1,01	0,84
Fetales Gew. $1\pm$ in g	0,45	0,25	0,34	0,29	0,39	0,18	0,28

Nr. der Serie	197	I	II	III
Substanz	Phthalimid	KOS_1	KOS_2	KOS_w
Dosis	0,64	--	--	--
Maternale Daten				
n Eingesetzte	5	5	5	--
n Gravide	4	5	3	49
n Aborte	--	--	--	--
n Exitus	--	--	--	--
n Infertile	1	--	2	--
Grav.-Gewicht QS$\bar{x}$ in g	105,7	176,4	195,6	--
Grav.-Gewicht l± in g	140,4	139,9	47,8	--
Futterverbrauch g/d in g	6,2	6,8	6,4	--
Futterverbrauch l± in g	6,2	6,0	4,4	--
Fetale Daten				
n I	58	79	54	--
n R	34	6	4	--
n F	24	73	50	599
n M	10	--	1	--
n Mod	12	32	11	--
R/I (= ELD) %	58,6	7,5	7,4	--
M/F (= TD) %	41,7	--	2	--
Mod/F (= Mod) %	60,0	43,8	24,4	--
Fetales Gew. $\bar{x}$g in g	1,05	1,21	1,11	--
Fetales Gew. l± in g	0,48	0,28	0,30	--

4.2. Auswertung der Ergebnisse der Testsubstanz 256

Von der Versuchssubstanz Magnesium (TS 256) wurden die Dosen 1,28 %, 2,56 %, 5,12 %, 10,24 % und 20,48 % untersucht. Bei den hier gewonnenen Werten fallen die der Dosis 1,28 % besonders auf: so finden wir hier die $QS\bar{x}$ des Graviditätsgewichtes mit 114,5 g deutlich unter den Werten der KOS_{1+2} liegen; die $1 \pm$ des Graviditätsgewichts ist mit 314,5 g extrem hoch; der Futterverbrauch liegt mit 10,5 g/d deutlich höher als bei den Dosen 2,56 % mit 8,4 g/d und 5,12 % mit 8,3 g/d; ebenso erhöht ist die $1 \pm$ des Futterverbrauchs bei Dosis 1,28 %. Die Relation R/I überschreitet mit 21 % deutlich die Werte der Dosen 2,56%, 5,12%und 10,24%. Da jedoch die Versuchsbedingungen während der Dauer der Versuche und für alle Dosen stets konstant gehalten waren, muß dies auf eine zufällige organisch bedingte Anfälligkeit eines der Versuchstiere zurückzuführen sein, eine Vermutung, die sich bei der Durchsicht der Einzeldaten auch bewahrheitet: bei der Maus Nr. 7968 finden wir eine Resorptionsrate von 100 % (der Durchschnitt der vier anderen Tiere dieser Versuchsgruppe ist 7,8 %); die $QS\bar{x}$ dieses Tieres beträgt -87,7 g, wohingegen der Durchschnitt der vier anderen bei + 187,3 g liegt; die $1 \pm$ des Graviditätsgewichts ohne Maus Nr. 7968 ist 66,0 g, mit diesem Tier 314,5 g.
Da die Ergebnisse der Dosis 1,28 % in ihrem statistischen Aussagewert also offensichtlich durch dies eine Versuchstier verfälscht wurden, habe ich die "bereinigten" Werte in die Übersichtsliste eingesetzt, zusätzlich die unbereingten in Klammern hinzugefügt. Bei der weiteren Besprechung gehe ich von den bereinigten Daten aus.

4.2.1 Auswertung der maternalen Daten

Bei der TS 256 finden wir zwischen Anstieg der Dosis und der Wirkung auf die Versuchstiere eine direkte Proportionalität. So können wir als erstes Zeichen einer toxischen Wirkung bei den Dosen 5,12 % und 10,24 % je ein vorzeitig abortierendes Muttertier feststellen, also eine Abortionsrate von 25 %. Ein weiteres manifestes Anzeichen für die Toxität finden wir bei der Dosis 20,48 %: ein Tier kommt ad exitum; eine Letalitätsdosis von 25 %. Trotz dieser hohen Dosierung wird die LD_{50} jedoch nicht erreicht.

Die $QS\bar{x}$ des Graviditätsgewichts liegt bei Dosis 1,28 % und 2,56 % noch innerhalb der Streuung der beiden KOS, fällt aber ab Dosis 5,12 % deutlich ab. Bei der Dosis 20,48 % ist sogar eine Abnahme der $QS\bar{x}$ von 96,28 g zu konstatieren.

Der tägliche Futterverbrauch liegt bei allen Dosen höher als bei den KOS. Auch hier können wir eine Proportionalität zwischen der Höhe der Dosis und dem Anstieg des Futterverbrauchs registrieren; der Spitzenwert wird hier bei Dosis 10,24 % erreicht. Da jedoch die $QS\bar{x}$ mit steigender Dosis und steigendem Futterverbrauch absinkt und bei Dosis 20,48 % sogar weit in den negativen Bereich gerät, muß der erhöhte Futterverbrauch auf ein vermehrtes Herausscharren von Futter zurückgeführt werden. Die Tiere versuchen, in den Futterautomaten nicht kontaminiertes Futter zu finden. Der Tagesverbrauch bei Dosis 20,48 % ist mit 10,5 g/d zwar geringer als bei Dosis 10,24 % mit 12,6 g/d, die Ursache dafür müssen wir jedoch darin suchen, daß die Tiere gegen Ende

des Versuchs durch ihre Gewichtsabnahme zu geschwächt waren, um weiter so intensiv nach Futter zu scharren wie zu Anfang.

4.2.2 Auswertung der fetalen Daten

Von den aufgelisteten fetalen Daten sind die für Charakterisierung der Wirkung einer Dosis wirklich aussagekräftigen in den Rubriken "Relationen" aufgeführt. So finden wir bei der Relation R/I % = ELD in den Dosen 1,28 % bis 5,12 % Werte, die, wie bei Dosis 1,28 % mit 7,8 % im Bereich der KOS liegen und solche, die wie bei Dosis 2,56 % und 5,12 % mit 2,2 % bzw. 1,8 % deutlich darunter liegen. Dies muß man als Zeichen einer biologischen Streuung betrachten (WEBER 1967).

Bei Dosis 10,24 % müssen wir jedoch gegenüber den vorhergehenden Dosen und gegenüber den KOS eine deutliche Steigerung auf 16.7 % registrieren. Durch den nächsten Dosisschritt auf 20,48 % wird die ELD_{100} erreicht.

Bei der Mißbildungsrate (= TD), die sich aus der Relation M/F % ergibt, besteht eine augenfällige direkte Abhängigkeit zwischen der Konzentration der Testsubstanz im Futter und der Mißbildungsrate: so, wie sich die Konzentration der Testsubstanz von Dosisschritt zu Dosisschritt verdoppelt, verdoppelt sich annähernd mit jedem Dosissprung auch die Mißbildungsrate und erreicht bei Dosis 10,24 % die TD_{50}.

Die Modifikationsrate sinkt mit steigender Dosis, verhält sich also zur Mißbildungsrate genau umgekehrt proportional, woraus sich für die TS 256 ergibt, daß durch das Magnesium die Mißbildungen auf Kosten der Modifikationen entstehen (s. auch Abbildung 3).

Das durchschnittliche Fetengewicht $\bar{x}$ g sinkt kontinuierlich zwischen den Dosen 1,28 % ($\bar{x}$ = 1,17 g) und 10,24 % ($\bar{x}$g= 0,70 g) um 60 %. In Beziehung gesetzt zur QS$\bar{x}$ können wir auf eine sowohl maternale wie fetale Schädigung durch die TS 256 schließen.

4.3. Auswertung der Ergebnisse der Testsubstanz 259

4.3.1 Auswertung der maternalen Daten

Auch bei der Testsubstanz 259, dem Magnesiumfluorosilikat-6-hydrat, ist eine direkte Dosis-Wirkungsrelation zu beobachten. So wird bei Dosis 0,32 % sprunghaft eine Letalitätsrate von 60 % erreicht, die LD_{50} also auf Anhieb deutlich überschritten. Nach Dosisverdoppelung auf 0,64 % steigt die LD an, und zwar auf 75 %. Beim nächsten Dosisschritt auf 1,28 % überlebt keines der eingesetzten Versuchstiere; hier liegt also die LD_{100} vor.

Die maternale Schädigung setzt jedoch nicht erst bei Dosis 0,32 % ein, sondern schon deutlich früher. Hinweis hierauf geben die QS $\bar{x}$ - Werte: liegen diese bei den Dosen 0,01 %, 0,02 % und 0,04 % (mit 139,6 g, 162,4 g, und 163,5 g) zwar deutlich, aber nicht wesentlich unter den KOS-Werten, so ändert sich dies Bild ab Dosis 0,08 %, wo die QS$\bar{x}$ bei etwa 50 % der KOS-Werte liegt, um ab 0,16 % erstmalig in den negativen Bereich zu gelangen. Bei den Dosen 0,32 % und

0,64 % ist die Gewichtsabnahme annähernd genau so groß wie die Gewichtszunahme der Versuchstiere bei den Dosen 0,01 % und 0,02 %.

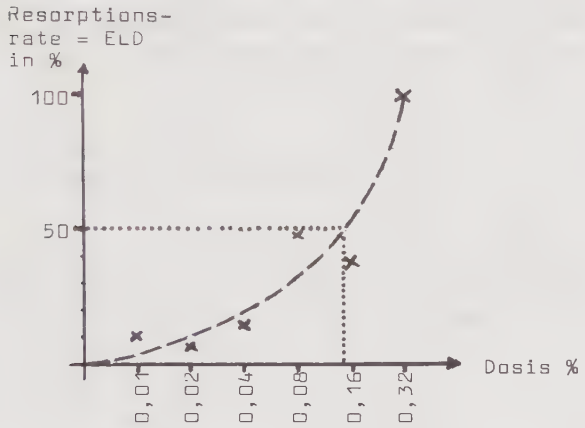
Die Futterverbrauchswerte liegen durchweg im oder nahe am KOS-Bereich; lediglich bei Dosis 0,02 % ist der Wert mit 11,5 g/d deutlich erhöht. Bei Dosis 1,28 % liegt der Futterverbrauch bei 50 % des KOS-Futterverbrauchs pro Tag und Tier; in Beziehung gesetzt zum Gewichtsverlust der Muttertiere bei eben dieser Dosis läßt sich daraus schließen, daß die Tiere eher verhungerten, als das in dieser Konzentration mit Magnesiumfluorosilikat versetzte Futter zu fressen (s.a. MARTHALER 1960, 1962).

4.3.2 Auswertung der fetalen Daten

Bei der Betrachtung der Werte der Resorptionsrate R/I % (= ELD) fällt zunächst eine etwas ausgeprägtere Streuung auf, trotzdem können wir durch Mittlung der Werte auch hier die Aussage treffen, daß die Wirkung (hier die Resorptionsrate) von der Höhe der Konzentration der Versuchssubstanz im Futter abhängt. Bei den Dosen 0,01 % bis 0,16 % erreichen wir nach den gewonnenen Daten die ELD_{50} nicht, auch wenn Dosis 0,08 % mit 48,4 % fast heranreicht. Durch die Mittlung (siehe Abbildung Nr. 2) müssen wir mit der ELD_{50} nahe Dosis 0,16 % rechnen. Die Dosen 0,32 % und 0,64 % verursachen beide die ELD_{100} = 100 %ige Resorptionsrate.

Abbildung 2

Verlauf der Embryoletalität in Abhängigkeit von der Dosis der TS 259



Bei der Mißbildungsrate finden wir selbst bei der geringsten der gefahrenen Dosen, nämlich bei 0,01 % Werte, die 6 mal so hoch sind wie bei der KOS$_{1+2}$. Wir können bei den Mißbildungsraten keinen dem Dosisanstieg entsprechenden kontinuierlichen Anstieg feststellen, vielmehr müssen wir zwei Sprünge im Verlauf der Mißbildungsraten feststellen: zwischen Dosis 0,02% und 0,04 % einen Sprung von 5,3 % auf 23,1 %, d.h. ein Anstieg um 435 % und zwischen Dosis 0,04 % und 0,08 % einen Sprung um 224 % von 23,1 % auf 51,9 %, womit die TD$_{50}$ erreicht ist.

Die Modifikationsrate liegt im Bereich der KOS-Streuung und verläuft im Bereich von ± 7,4 konstant, d.h. bei dieser Versuchssubstanz steigt die Mißbildungsrate nicht auf Kosten der Modifikationsrate (s. Abbildung 3).

Da das durchschnittliche Fetengewicht genauso wie die $QS\bar{x}$ des Graviditätsgewichts mit steigender Dosis sinkt, müssen wir auch hier auf eine gleichzeitige maternale wie fetale Schädigung rückschließen.

4.4 Auswertung der Ergebnisse der Testsubstanz 261

4.4.1 Auswertung der maternalen Daten

Von der Versuchssubstanz 261 (Magnesiumtrisilikat) haben wir die Dosen 0,08 %, 0,32 %, 1,28 %, 2,56 %, 5,12 %, 10,24 % und 20,48 % gefahren. Keine der Dosen verursacht einen Abort oder den Tod eines der eingesetzten Tiere. Auch mit der Höchstdosis 20,48 % wurden weder die LD_{50}, erst recht nicht die LD_{100} erreicht.

Die Zunahmen der Graviditätsgewichte ($QS\bar{x}$) halten sich erstaunlicherweise bei allen Dosen mit Ausnahme der beiden Höchstdosen konstant im Bereich der beiden KOS. Die $QS\bar{x}$ der Dosen 10,24 % und 20,48 % liegen deutlich tiefer und zwar um 39 % und 43 % der KOS-Werte, jedoch nicht so niedrig, wie wir es bei dieser Höhe der Dosierung erwarten könnten.

Die Werte des täglichen Futterverbrauchs pro Tier ($\bar{x}g$) liegen im unteren Dosisbereich (Dosen 0,08 % bis 2,56 %) über denen der KOS. Erst ab Dosis 5,12 % bis hin zur Höchstdosis befinden sich die Verbrauchswerte der TS 261 und der KOS im gleichen Bereich.

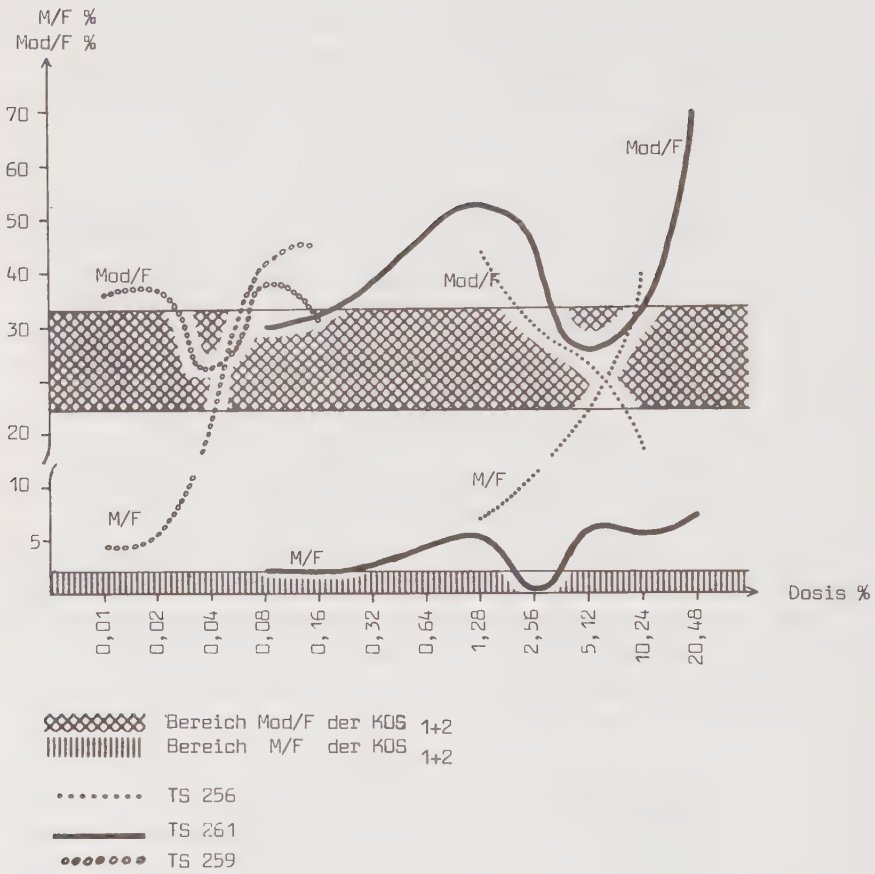
4.4.2 Auswertung der fetalen Daten

Die Resorptionsraten der Dosen 0,08 % bis 5,12 % sind deutlich niedriger als die der KÜS. Nur die Dosis 1,28 % fällt mit einer Rate von 22,7 % ganz aus dem Rahmen der darüber und darunter liegenden Dosen,so daß wir dies als eine typische biologische Streuung ansehen müssen. Bei den Dosen 10,24 % und 20,48 % ist die Resorptionsrate (=ELD) gegenüber den darunterliegenden Werten augenfällig erhöht. Da hierbei jedoch auch die $QS\bar{x}$ Wirkung zeigt, liegt keine Streuung, sondern eine wirkliche Dosiswirkung vor. Die ELD_{50} wird jedoch durch keine Dosis auch nur annähernd erreicht.

Bei den Mißbildungsraten können wir mit steigender Dosis auch eine leichte Steigerung feststellen, die bei Dosis 20,48 % mit 7,5 % ihr Maximum erreicht. Selbst bei dieser hohen Dosierung bleiben wir jedoch sehr weit unterhalb der TD_{50}. Auch bei den Mißbildungsraten finden sich Zeichen einer biologischen Streuung: so beträgt die M/F bei Dosis2,56 % nämlich 0, ebenfalls abweichend von allen unterhalb und oberhalb liegenden Werten.

Die Modifikationsraten der TS 261 zeigen eine so große Streubreite, die in keinem erkennbaren Zusammenhang zur jeweiligen Dosis stehen, daß hier keine eindeutige Aussage zu treffen ist. Es läßt sich einzig feststellen, daß alle Werte zum Teil deutlich über dem Durchschnitt aus $KÜS_1$ und $KÜS_2$ liegen und daß bei Dosis 20,48 % ein Spitzenwert von über 80 % Modifikation erreicht wird (s. auch Abbildung 3).

Abbildung 3



Graphische Darstellung der Beeinflussung der Modifikationsrate und der Mißbildungsrate durch die Dosissteigerung der einzelnen Testsubstanzen

Erläuterungen zur Abbildung **3**

Graphische Darstellung der Beeinflussung der Modifikationsrate und der Mißbildungsrate durch die Dosissteigerung der einzelnen Testsubstanzen

TS 256 Die Modifikationsrate und die Mißbildungsrate verhalten sich mit steigender Dosis umgekehrt proportional. Hier kann man die Aussage treffen, daß die Mißbildungsrate durch den Einfluß des Magnesiums auf Kosten der Modifikationsrate steigt. (siehe auch 4.2.2, Seite 54)

TS 259 Die Modifikationsrate verläuft mit einer Streuung von $\pm$ 7,4% im oder nahe am KOS-Bereich, während die Mißbildungsrate zwischen Dosis 0,02% und 0,08% steil von 5,3% auf über 50% hochschnellt. Hier bleibt die Modifikationsrate offenbar unbeeinflußt von der Mißbildungsrate. (siehe auch 4.3.2, Seite 56)

TS 261 Durch das Magnesiumtrisilikat wird, dem Kurvenverlauf unserer Graphik entsprechend, offensichlich eine Steigerung sowohl der Mißbildungs- als auch der Modifikationsrate verursacht, wobei dies bei der Modifikationsrate erst zwischen Dosis 10,24% und 20,48% deutlich wird, da bei den darunterliegenden Dosen wegen des unstetigen Kurvenverlaufs keine eindeutige Aussage zu treffen ist. (siehe auch 4.4.2, Seite 59)

Das durchschnittliche Fetengewicht ($\bar{x}g$) verhält sich parallel zu den Ergebnissen der QS$\bar{x}$ und denen der ELD. So finden wir nämlich im Bereich der Dosen 0,08 % bis 5,12 % Fetengewichte, die sich voll im KOS-Rahmen halten, um dann aber bei den Dosen 10,24 % und 20,48 % deutlich abzusinken.

Wir können jetzt die Aussage treffen, daß eine kombinierte maternale und fetale (bzw. embryotoxische) Schädigung erst bei den Dosen 10,24 % und 20,48 % vorzufinden ist. Unterhalb dieser beiden Spitzendosen kann nach den gewonnenen Daten nicht von einer maternalen Schädigung gesprochen werden. Die Schädigungen beschränken sich nur auf den fetalen Bereich und hier ausschließlich auf die gegenüber den KOS erhöhten Mißbildungsraten.

4.5 Vergleich der Testsubstanzen 256, 259 und 261 unter Hinzuziehung der organischen Vergleichssubstanz 197

Nachfolgend werden die drei untersuchten Testsubstanzen im direkten Vergleich einander gegenübergestellt unter Hinzunahme der in Bezug auf Embryotoxität und Teratogenität bereits hinlänglich bekannten organischen Vergleichssubstanz Phthalimid (MEISE 1972; FICKENTSCHER 1976; KOCH et al. 1976), die in der für diesen Zweck günstigen Dosis 0,64 % mit 5 eingesetzten Versuchstieren gefahren worden ist (MEISE 1972; THIELEN in Vorber.; RENNENBERG in Vorber.).

Dabei sollen uns zur Beurteilung der Aggressivität einer Substanz die folgenden Kriterien dienen:

1.) die toxische Wirkung auf das Muttertier

2.) die Embryotoxizität

3.) die Teratogenität

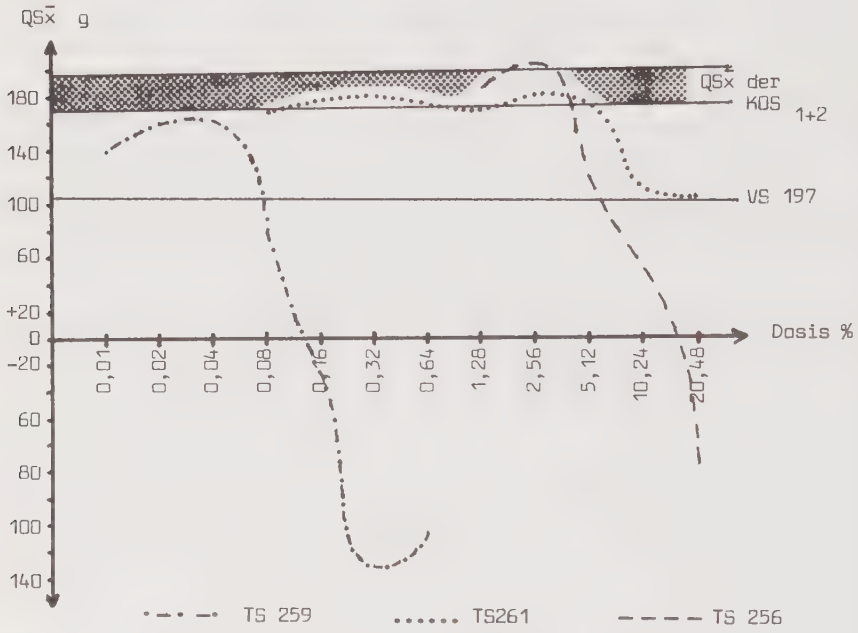
ad 1.) Betrachten wir die QS$\bar{x}$ (Gewichtszunahme der eingesetzten Weibchen) der drei Testsubstanzen als mögliches Parameter für eine maternale Schädigung, so müssen wir feststellen, daß alle drei toxische Wirkungen zeigen. Diese Wirkung tritt bei den verschiedenen Substanzen jedoch erst bei verschieden hoher Dosierung auf (s. Abbildung Nr. 4). Am deutlichsten wird dies, wenn wir die bei allen Versuchssubstanzen gefahrene Dosis 1,28 % vergleichen.

Während hier beim Magnesium (TS 256) und beim Magnesiumtrisilikat (TS 261) die QS$\bar{x}$ noch im KÜS-Rahmen liegt, ist beim Magnesiumfluorosilikat (TS 259) die toxische Wirkung schon so groß, daß keines der eingesetzten Tiere überlebte.

Beziehen wir jetzt unsere org. Vergleichssubstanz 197 (Phthalimid) in den Vergleich ein, läßt sich die Feststellung treffen, daß die TS 259 bei Dosis 0,64 % einen weit stärkeren Effekt zeigt (QS$\bar{x}$ = -147,6 g) als das Phthalimid bei gleicher Dosis (QS$\bar{x}$ = + 105,7). Dagegen verhalten sich die TS 256 bei der 8 x höheren Dosis 5,12 % (QS$\bar{x}$ = 121,8) und die TS 261 bei der 32-fachen Dosis 20,48 % (QS$\bar{x}$ = 105,1 g) ähnlich wie die Vergleichssubstanz 197 (QS$\bar{x}$ = 105,7 g). Auf die gleiche Dosis bezogen ist die toxische Wirkung bei der TS 256 deutlich und bei der TS 261 erheblich niedriger als beim Phthalimid.

Abbildung 4

Vergleich der $QS\bar{x}$ der drei Testsubstanzen in Abhängigkeit von der Dosishöhe



In dieser Abbildung wurden die $QS\bar{x}$ aller drei Testsubstanzen in Abhängigkeit von der jeweiligen Dosis erfaßt. Zusätzlich haben wir sowohl den durch die KOS_1 und KOS_2 markierten Bereich der "normalen", d.i. durch Testsubstanzen unbeeinflußten $QS\bar{x}$ eingezeichnet als auch den $QS\bar{x}$ -Wert der organischen Vergleichssubstanz 197 .

Das aussagekräftigste Parameter im Vergleich der toxischen Wirkung auf das Muttertier ist die Letalitätsdosis LD. So erreichen wir bei den TS 256 und 261 selbst bei den Höchstdosen weder die LD_{50} noch die LD_{100} (bestenfalls bei der TS 256 Dosis 20,48 % eine "LD_{25}"). Die TS 259 überschreitet die LD_{50} jedoch schon bei der Dosis 0,32 % deutlich, um bei Dosis 1,28 % die LD_{100} zu erreichen.

ad 2.) Wenn wir die Resorptionsraten der gefahrenen Testsubstanzen als Zeichen für die Embryotoxität untersuchen, so können wir bei allen dreien einen Zusammenhang zwischen der Dosishöhe und der Resorptionsrate (=ELD) konstatieren. Das Magnesiumfluorosilikat erreicht mit einer Dosis, die etwa 1/8 der Dosis des Phthalimids beträgt, die ELD_{50} (siehe dazu auch: Auswertung der fetalen Daten der TS 259, Seite 57 Abb. 2) und mit dem nächsten Dosisschritt auf Dosis 0,32 % schon die ELD_{100}, während wir beim Magnesium keine ELD_{50} vorfinden, sondern erst beim letzten Dosisschritt von 10,24 % auf die Höchstdosis 20,48 % einen sprunghaften Anstieg der Resorptionsrate von 16,6 % auf 100 % = ELD_{100} feststellen. Das Magnesiumtrisilikat erreicht bei keiner Dosis auch nur annähernd die ELD_{50}, die von der Vergleichssubstanz 197 schon mit der Dosis 0,64 % überschritten wird.

ad 3.) Die Teratogenität aller Testsubstanzen, ausgedrückt in den Mißbildungsraten (=TD), steht in direktem Zusammenhang zur Höhe der verabreichten Dosis. Während wir die TD_{50} bei der Testsubstanz 259 schon bei Dosis 0,08 % überschreiten (= 1/8 Dosis der Vergleichssubstanz 197), wird dies bei der TS 256 erst bei Dosis 10,24 % erreicht

(= 16fache Dosis im Vergleich zum Phthalimid). Die TS 261 bleibt in allen Dosen, auch der Höchstdosis 20,48 %, sehr weit unterhalb der TD_{50}-Grenze. Auch das Phthalimid erreicht mit seiner Dosis 0,64 % die TD_{50} nicht, gelangt aber mit 41,7 % Mißbildungsrate sehr nahe heran.

Aus diesem Vergleich läßt sich ersehen, daß das Magnesiumtrisilikat (TS 261) deutlich die von allen untersuchten Substanzen am wenigsten schädliche ist, sowohl was die toxische Wirkung auf das Muttertier als auch was Embryotoxität und Teratogenität angeht.

Die Effektivität der TS 256 (Magnesium) ist schon stärker. Hier ist die toxische Wirkung auf das Muttertier noch nicht groß genug, selbst bei der Höchstdosis die LD_{50} zu erreichen, doch finden wir hier bei der Dosis 20,48 % die ELD_{100} vor. Bei der zweithöchsten Dosis 10,24 % konstatieren wir die TD_{50}.

Die Wirkung der TS 259 (Magnesiumfluorosilikat) ist, was die oben genannten Kriterien angeht, am stärksten. Hier wird die LD_{50} und die ELD_{100} schon bei der geringen Dosis von 0,32 % überschritten und bei Dosis 1,28 % liegt schon die LD_{100} vor; die TD_{50} finden wir sogar schon einen Dosisschritt früher.

In diese Abstufung ist das lediglich als Vergleichssubstanz mitlaufende Phthalimid nicht einbezogen.

4.6 Auswertung der Skelettanalyse

Bei der Skelettanalyse zeigt sich, daß alle untersuchten Substanzen Mißbildungen erzeugt haben. Sie können sich einseitig isoliert am Skelettsystem manifestieren, aber auch beidseitig symmetrisch auftreten.

Je nach Testsubstanz und Dosierung differieren dabei einerseits Lokalisation und Häufungspunkte, andererseits auch Anzahl und Schweregrad der Einzelmißbildung.

Die Bandbreite der befundeten Mißbildungen ist ausgesprochen groß: so finden sich Veränderungen an Wirbelkörpern und -bögen nahezu im gesamten Wirbelsäulenbereich ebenso wie Mißbildungen der Rippen, des Schultergürtels und im Schädel- und Extremitätenbereich.

Das Sternum nimmt in diesem Zusammenhang eine nicht eindeutige Stellung ein, denn selbst bei Feten der Kontrollserien zeigen sich Modifikationen an den Brustbeinknochen als Verschiebungen, Verwachsungen und Teilungen in einer Größenordnung von 3,12 %, sodaß schon aus diesem Grund eine eindeutige Abgrenzung zwischen Mißbildung und Spontanvariante nicht sicher definiert werden kann (ROLL 1971). In diesem Bereich der Auswertung ist also ein gewisser unvermeidbarer subjektiver Aspekt enthalten; so haben wir als Sternummißbildung nur schwere Veränderungen registriert, z.B. die Aplasie von Sternumteilen oder das vollständige Fehlen des Sternums.

Ein weiterer Punkt sei an dieser Stelle noch erwähnt, auf den in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden kann, naämlich das Auftreten von ein- oder beidseitigen 14. Rippen. Bei den KOS treten diese bei 33,9 % der Feten auf, bei der Summe aller anderen Feten zu 32,1 %.

Da Art, Schweregrad und Lokalisation der Mißbildungen bei den getesteten Substanzen erheblich differieren, soll die Skelettanalyse der jeweiligen Versuchssubstanzen nun getrennt besprochen werden.

4.6.1 Skelettanalyse der Testsubstanz 256

Von den drei untersuchten Testsubstanzen - die lediglich als Vergleichssubstanz mitgelaufene organische Verbindung Phthalimid zunächst zurückgestellt - ist das Magnesium mit einer Gesamtmißbildungsrate von 24,7 % im Vergleich der absoluten Zahlen die Substanz mit der sowohl qualitativ als auch quantitativ höchsten teratogenen Potenz. Von 215 Feten sind 53 mißgebildet. Die ersten Mißbildungen treten mit einer Rate von 7,14 % schon bei der niedrigsten gefahrenen Dosis (1,28 %) auf und steigern sich in erstaunlich gleichbleibendem Maß. So finden wir mit jedem Dosissprung (Dosisverdoppelung) eine annähernd verdoppelte Mißbildungsrate: bei Dosis 2,56 % beträgt sie 12,51 %, bei Dosis 5,12 % schon 24,52 % und bei der Dosis 10,24 % haben wir mit 50,0 % die für diese Substanz höchste Mißbildungsrate erreicht.

Eine ebenso erstaunliche Proportionalität besteht zwischen Dosis und Lokalisation bzw. Schweregrad der Mißbildungen.

Finden wir bei Dosis 1,28 % vier mißgebildete Feten mit je einer Mißbildung nur im Kopfbereich - alle vier weisen eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKG) auf -,so breiten sich die Einzelmißbildungen bei der nächsten Dosis (2,56 %) auch auf den Corpusbereich aus. Zwei der insgesamt fünf mißgebildeten Feten haben Mißbildungen sowohl im Kopf- (Mikrophthalmien) als auch im

Corpusbereich (Sternumaplasie / Sternumaplasie + Spina bifida + Well- und Knotenrippen), während die übrigen drei Feten nur Corpusmißbildungen (Sternumaplasie + Spina bifida) aufweisen. Die insgesamt 5 mißgebildeten Feten haben also nach der Lokalisation 7 Einzelmißbildungen.

Beim nächsten Dosisschritt (5,12 %) wird zusätzlich noch der Extremitätenbereich in Mitleidenschaft gezogen. Ein Fet der insgesamt 13 Mißgebildeten weist nur eine Mißbildung und zwar im Kopfbereich auf (LKG); ein Fet nur im Corpus- und Extremitätenbereich (Wellrippen, Wirbelkörper- und Arcusdeformationen + Aplasie der rechten unteren Endphalangen); ein Fet im Kopf-, Corpus- und Extremitätenbereich (Exencephalie + Sternumaplasie und Wirbelkörperdeformationen + Deformation der oberen und unteren Endphalangen), während die restlichen 10 Feten nur Mißbildungen im Corpus aufweisen (Wirbelkörperdeformationen +/ Wellrippen +/ Sternumaplasien bzw. -deformationen). Bei den 13 Tieren finden wir 16 Einzelmißbildungslokalisationen.

Die Dosis 10,24 % hat den Lokalisationsschwerpunkt ihrer Mißbildungen im Diagramm noch weiter nach rechts verschoben. Die insgesamt 31 Mißgebildeten weisen zusammen 58 Einzelanomalien auf. Vier Feten haben in allen drei Bereichen Mißbildungen (LKG + Spina bifida +/ Wellrippen +/ Wirbelkörperaplasien bzw. -deformationen +/ Sternumaplasie bzw. -deformationen + Deformationen der gesamten Extremitäten +/ des Schultergürtels oder nur Verformungen bzw. Nichtanlage der Endphalangen);
19 Feten weisen Anomalien am Corpus und an den Extremitäten auf (Spina bifida +/ Wellrippen / Knick- und

Kolbenrippen +/ Wirbelkörperdeformationen bzw. -aplasien +/ Sternumaplasie + Deformationen der gesamten Extremitäten bzw. einzelner Knochen wie Clavicula, Ulna, Radius, Tibia, Fibula, Femur +/ des Schultergürtels oder nur der Endphalangen). Die restlichen 8 Feten haben nur Anomalien im Corpusbereich (Spina bifida +/ Wellrippen +/ Wirbelkörperveränderungen +/ Sternumaplasie).
(siehe auch Abbildung 5)

4.6.2 Skelettanalyse der Testsubstanz 259

Hier beträgt die Gesamtmißbildungsrate 23,2 %, d.h. von 185 Feten sind 43 mißgebildet. Nach diesem absoluten Wert liegt das Magnesiumfluorosilikat mit seiner teratogenen Potenz an zweiter Stelle, auch was die Qualität der Mißbildungen angeht. Die Proportionalität zwischen Dosis und Mißbildungsrate ist hier nicht so stark ausgeprägt. Zwischen Dosis 0,01 % mit einer Rate von 4,88 % und Dosis 0,02 % mit 5,26 % ist kein der Dosisverdoppelung entsprechender Unterschied. Mit der nächsten Dosissteigerung müssen wir jedoch in der Mißbildungsrate einen deutlichen Sprung nach oben konstatieren: bei Dosis 0,04 % beträgt sie 23,10 %. Ähnlich verhält es sich beim nächsten Dosisschritt: bei Dosis 0,08 % schnellt die Mißbildungsrate auf 51,9 %, wohingegen bei Dosis 0,16 % die Steigerung nur 3,1 % beträgt und somit eine Mißbildungsrate von 55,0 % zu beobachten ist.

Der Schweregrad bzw. die Anzahl der Einzelmißbildungen pro Tier ist bei der TS 259 nicht so groß wie bei der vorhergegangenen Substanz. So finden wir bei den Dosen 0,01 % und 0,02 % je ein Tier mit jeweils einer Mißbildung im Kopf- und einer im Corpusbereich (Mikrophthalmie + gespaltener Arcus; LKG + Wellrippen).

Die Dosis 0,04 % weist nur Mißbildungen im Corpusbereich auf, wobei 6 Feten deformierte oder aplastische Wirbelkörper haben und bei einem davon zusätzlich ein gespaltener Arcus auftritt.

Bei der Dosis 0,08 % finden wir wieder Kopf- und Corpusmißbildungen. Bei 4 Tieren traten diese in Kombination auf (2 Feten mit LKG + Wellrippen + Sternumteilaplasie;

2 Feten mit Mikrophthalmie + Wellrippen + Sternumaplasie). Bei 10 Feten haben wir nur Corpusmißbildungen und zwar bei allen Sternumaplasie + Wellrippen.

Durch die Dosis 0,16 % wurden 19 Feten mißgebildet. Von diesen haben zwei nur Kopfmißbildungen (Mikrophthalmie + LKG; LKG), während bei den übrigen 17 Tieren diese einzig im Corpusbereich zu konstatieren sind.

Die Extremitäten blieben bei allen Dosen der TS 259 von Mißbildungen verschont.
(siehe auch Abbildung 5)

4.6.3 Skelettanalyse der Testsubstanz 261

Die mit Abstand geringste Teratogenität weist das Magnesiumtrisilikat auf. Hier beträgt die Gesamtmißbildungsrate nur 4,4 %. Von 451 Feten wiesen 20 Mißbildungen auf, jedoch nur bei einem (s.u.) trat eine Kombination in der Lokalisation der Einzelmißbildungen auf, bei allen anderen machte die Einzelmißbildung das mißgebildete Tier aus. Auch der Schweregrad der Mißbildungen ist bei weitem nicht so ausgeprägt wie bei den anderen Testsubstanzen. (siehe auch Abbildung 5)

So finden wir bei der Dosis 0,08 % eine Mikrophthalmie und ein Tier (s.o.) mit sowohl einer Mißbildung im Corpusbereich (Spina bifida + Sternumaplasie) als auch einer an den Extremitäten (Aplasie der ges. unteren Extremitäten). Bei Dosis 0,32 % haben wir nur ein mißgebildetes Tier mit einer LKG.

Dosis 1,28 % ruft nur Kopfmißbildungen hervor: 2 Feten haben eine LKG, 1 Fet hat eine Mikrophthalmie.

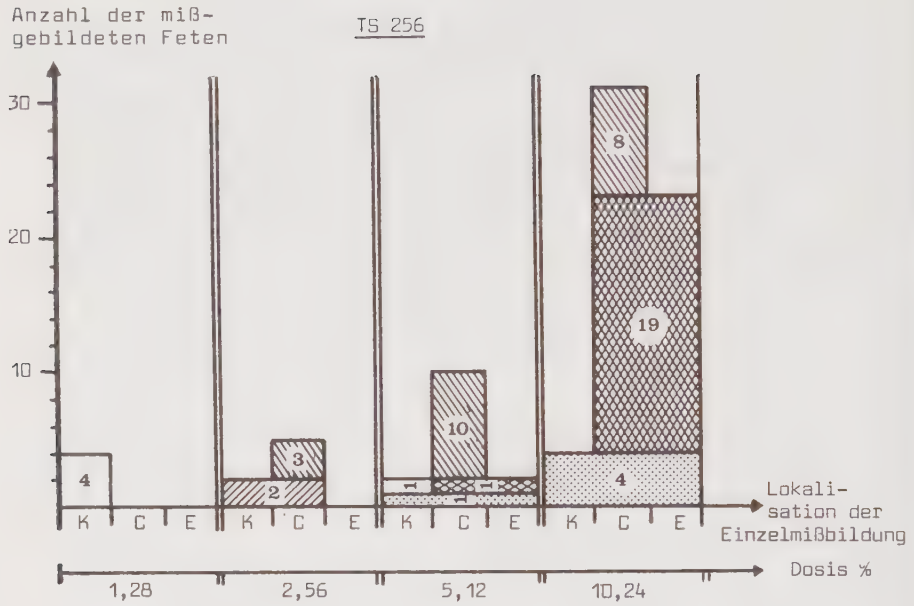
Die Dosis 2,56 % zeitigt keine Mißbildungen, ein Zeichen biologischer Streuung, da alle darüber und darunterliegenden Dosen teratogen wirksam sind.

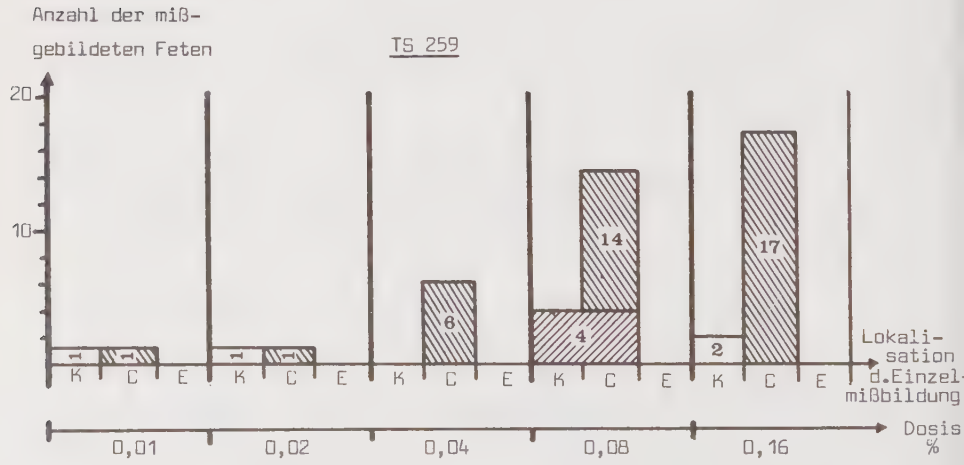
Durch die Dosis 5,12 % werden sowohl im Kopf- als auch im Corpusbereich Mißbildungen induziert, jedoch bei keinem Tier in Kombination: 3 Feten mit Mikrophthalmien, 2 haben Spina bifida + Sternumaplasie.

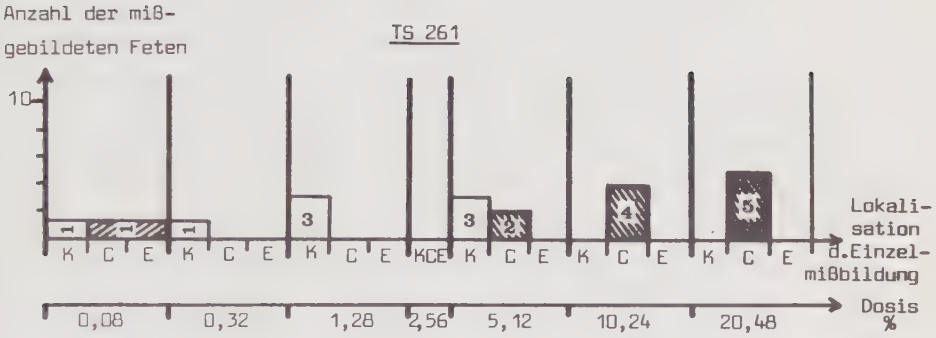
Bei der Dosis 10,24 % finden wir bei 5 Tieren Wirbelkörperdeformationen oder -aplasien.

Auch bei der Höchstdosis 20,48 % finden sich die Mißbildungen nur im Corpusbereich: bei den 5 mißgebildeten Feten sind Sternumhypoplasie / Sternumaplasie / Wirbelkörperaplasie / Well- und Knotenrippen festzustellen.

Abbildung 5


Anzahl der mißgebildeten Feten
TS 256
30
20
10
4
3
2
10
1
1
1
8
19
4
K C E K C E K C E K C E
Lokalisation der Einzelmißbildung
1,28
2,56
5,12
10,24
Dosis %


Anzahl der mißgebildeten Feten
TS 259
20
10
1
1
1
1
6
14
4
17
2
K C E K C E K C E K C E K C E
Lokalisation d.Einzelmißbildung
0,01
0,02
0,04
0,08
0,16
Dosis %



Lokalisation der Einzelmißbildungen in Abhängigkeit von der Dosishöhe der jeweiligen Testsubstanz

Erläuterungen zur Abbildung:

K = Lokalisation der Einzelmißbildung im Kopfbereich

C = Lokalisation der Einzelmißbildung im Corpusbereich

E = Lokalisation der Einzelmißbildung im Extremitätenbereich

Schraffierungen zeigen die Bereiche, die pro mißgebildetem Fet von Einzelmißbildungen betroffen sind

4.6.4 Vergleich der Teratogenität der drei Testsubstanzen 256, 259 und 261 und der Vergleichssubstanz 197.

Wenn wir als einzige Kriterien für die Teratogenität einer Substanz den absoluten Wert "Gesamtmißbildungsrate" und die Schweregrade der teratogenen Schädigung zugrunde legen, müssen wir die Hierarchie der Teratogenität unserer untersuchten Substanzen so festlegen, wie oben geschehen, wonach die TS 256 die stärkste Potenz aufweist, TS 259 niedriger liegt und TS 261 die geringste Teratogenität besitzt.

Relativiert und verändert wird diese Reihenfolge jedoch, wenn wir in die Betrachtung die Höhe der verursachenden Dosen mit einbeziehen. Während bei TS 256 die TD_{50} bei Dosis 10,24 % gerade erst erreicht wird, überschreitet die TS 259 diese jedoch schon mit der Dosis 0,08 %, d.h. bei der TS 259 bewirkt eine Dosis, die nur $\frac{1}{128}$ der Dosis der TS 256 beträgt, den gleichen Effekt. Die TS 261 erreicht die TD_{50} bei weitem nicht, selbst nicht mit ihrer Höchstdosis, dem 256fachen der Dosis 0,08 %.

Beziehen wir in diesen Vergleich noch das Phthalimid ein, müssen wir feststellen, daß dieses mit der Dosis 0,64 % eine Mißbildungsrate von 41,67 % erreicht, die deutlich unter der von der Dosis 0,08 % der TS 259 liegt; sie induziert nämlich mit $\frac{1}{8}$ der Dosis des Phthalimids eine Mißbildungsrate von 51,9 %.

Auch wenn wir von annähernd gleichen Mißbildungsraten der Testsubstanzen ausgehen,-z.B. einer, die im Bereich von 7 % ± 2 liegt,-und dann die Höhe der zugehörigen Dosis vergleichen, bestätigt sich diese neue Hierarchie der teratogenen Potenz der Versuchssubstanzen:

Die TS 259 induziert mit der Dosis 0,02 % eine Mißbildungsrate von 5,25 %, während wir bei der TS 256 eine 64 mal höhere Dosis nehmen müssen, um die (etwa gleichgroße) Mißbildungsrate von 7,8 % zu bekommen.

Auch die Dosis der TS 261 muß 64 mal höher sein, um 5,2 % Mißbildungsrate zu erreichen. Die Abstufung der Teratogenität zwischen den TS 256 und 261 ergibt sich, wenn wir Mißbildungsraten von 7 % $\bar{+}$ 0,4 vergleichen: die TS 256 ruft mit der Dosis 1,28 % eine Mißbildungsrate von 7,14 % hervor; die TS 261 benötigt um 7,46 % Mißbildungen zu zeitigen eine 16 mal höhere Dosis.

4.7 Gewichtsverhalten der eingesetzten Muttertiere

Das Gewichtsverhalten der eingesetzten Graviden der unterschiedlichen Versuchsgruppen wird mittels nachfolgender Gewichtstabellen und Graphiken dargestellt und zwar in dieser Reihenfolge:

(4.7.1) KOS_1
KOS_2
$KOS_{1 + 2}$ Tabelle 4
org. VS 197 (Phthalimid)
Dosis 0.64 % Tabelle 5 Abb. 6

(4.7.2) TS 256 (Magnesium gepulvert)
Dosis 1,28 %
2,56 %
5,12 %
10,24 %
20,48 % Tabelle 6 Abb. 7

(4.7.3) TS 259 (Magnesiumfluorosilikat-6-hydrat)
Dosis 0,01 %
0,02 %
0,04 %
0,08 %
0,16 %
0,32 %
0,64 %
1,28 % Tabelle 7 Abb. 8

(4.7.4) TS 261 (Magnesiumtrisilikat)
Dosis 0,08 %
0,32 %
1,28 %
2,56 %
5,12 %
10,24 %
20,48 % Tabelle 8 Abb. 9

In den Gewichtstabellen der graviden Weibchen sind waagerecht die Tage 0 bis 18 p.c. aufgeführt; senkrecht sind links die Nummern der entsprechenden Versuchstiere angegeben; in der untersten Reihe finden wir mit $D\bar{x}$ die durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme im Vergleich zum Tag 0 p.c.

Mittels dieser $D\bar{x}$ - Werte haben wir anschließend das Gewichtsverhalten der Graviden dargestellt. Es wurden sämtliche Dosen einer Testsubstanz in einer Graphik erfaßt und zusätzlich zum besseren Vergleich die Mittelwertkurven aus der KOS_1 und KOS_2 eingezeichnet.

Kriterien für die Bewertung der Gewichtskurven sind einmal der Vergleich mit der KOS_{1+2}-Kurve, in erster Linie aber die Gewichtszunahme am Tag 18 p.c., das ist der Tag, an dem die Tiere obduziert wurden.

Tabelle Nr.4

Gewichtsverhalten gravider Mäuse unbehandelt

KOS_1

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
7961	34_2	35_4	35_4	35_7	35_0	37_0	38_0	38_6	40_7	40_4	42_0	43_3	46_0	48_6	49_9	53_9	59_9	62_6	66_5
7962	33_2	34_0	35_3	36_0	36_4	37_1	38_1	39_4	42_0	42_0	44_8	45_4	48_5	51_1	54_0	57_0	63_0	65_6	69_0
7963	31_1	31_6	31_9	31_5	30_4	30_8	33_0	34_4	36_6	36_5	38_6	39_7	42_2	45_6	46_9	50_3	55_2	60_3	62_2
7964	36_8	37_1	37_0	35_9	34_4	36_7	35_9	37_1	37_5	38_3	38_7	40_6	42_7	44_5	45_5	49_6	53_3	56_6	59_8
7965	32_6	32_8	33_0	33_0	33_6	35_0	35_6	37_0	37_4	38_0	37_9	39_5	42_5	44_9	47_6	51_4	55_6	58_8	61_3
$D\bar{x}$		0_6	0_9	0_8	0_2	1_7	2_5	3_5	5_3	5_7	7_6	8_1	10_8	13_4	15_2	18_9	24_2	27_0	30_2

KOS_2

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8121	34_6	36_3	36_1	37_2	37_1	38_2	38_8	40_1	40_4	41_8	43_5	45_4	47_0	51_2	53_4	58_4	62_9	66_2	69_1
8122	33_0	34_5	34_3	35_4	35_7	36_0	35_8	37_7	37_6	39_0	40_0	42_5	43_8	47_5	49_0	53_2	57_6	62_4	65_7
8125	28_0	30_6	30_0	30_3	30_2	30_6	30_5	32_0	32_3	32_4	33_9	36_3	38_2	41_6	42_7	46_1	50_3	52_4	55_5
$D\bar{x}$		1_9	1_8	2_4	2_5	3_0	3_2	4_7	4_9	5_9	7_3	9_5	11_1	14_9	16_5	20_7	25_2	28_5	31_6

KOS_{1+2}

$D\bar{x}$		1_1	1_3	1_4	1_1	2_2	2_8	4_0	5_1	5_8	7_1	8_7	11_0	14_0	15_7	19_6	24_6	27_6	30_7

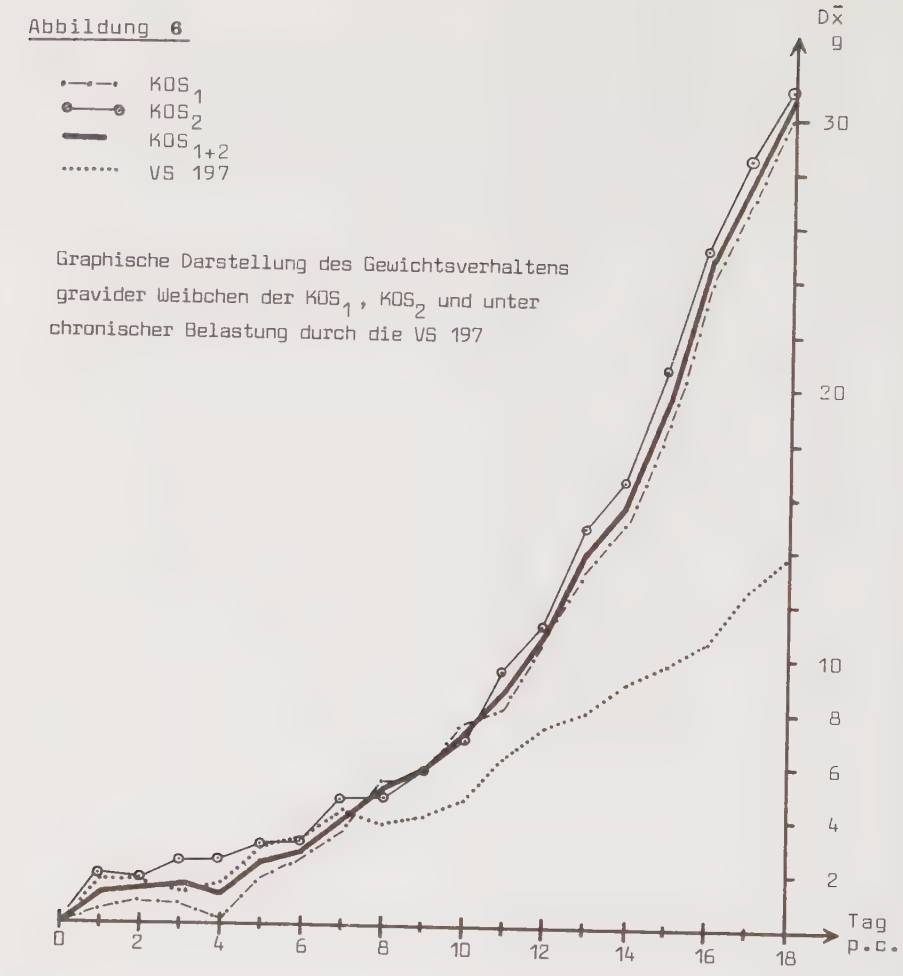
Tabelle Nr.5

Gewichtsverhalten gravider Mäuse unter chronischer Belastung durch die organische Vergleichssubstanz

197 (Phthalimid) Dosis: 0,64 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8206	31_5	32_3	32_9	33_1	33_0	34_2	34_5	35_7	35_4	34_0	35_0	35_0	37_4	37_6	36_5	35_1	33_7	34_9	35_3
8207	33_3	35_2	36_1	36_2	36_1	37_5	37_8	38_3	38_1	37_1	36_5	36_7	36_6	35_4	34_9	35_0	35_1	34_9	35_3
8208	33_2	35_0	33_6	32_3	32_3	33_7	34_3	35_3	34_7	36_3	37_7	40_7	41_1	42_8	44_7	46_3	48_4	52_0	53_7
8209	30_0	31_6	31_6	32_0	32_5	33_7	34_4	35_7	35_0	36_5	37_6	40_4	42_9	44_7	47_5	49_9	52_9	56_4	58_5
$D\bar{x}$		1_5	1_6	1_4	1_5	2_8	3_3	4_3	3_8	4_0	4_7	6_2	7_5	8_1	8_9	9_6	10_5	12_6	13_7

Abbildung 6



Graphische Darstellung des Gewichtsverhaltens gravider Weibchen der KOS_1, KOS_2 und unter chronischer Belastung durch die VS 197

Erklärung zu Abbildung Nr. 6

Diese Graphik zeigt das Gewichtsverhalten der graviden Versuchstiere der KOS_1 und der KOS_2 und das der Tiere unter der Belastung durch Phthalimid, unserer organischen Vergleichssubstanz. Durch einfache Mittlung erhielten wir die als Vergleichskurve in allen drei folgenden Graphiken eingezeichnete Kurve KOS_{1+2}.

Zu den KOS-Kurven ist folgendes zu bemerken: In den ersten sechs Tagen besteht zwischen der KOS_1- und der KOS_2-Kurve eine gewisse Differenz bzw. Streubreite. Da jedoch die Versuchsbedingungen stets konstant gehalten waren, müssen wir die Ursache hierfür darin suchen, daß es den beiden Versuchsgruppen in unterschiedlicher Weise gelang, sich an die neuen Umweltbedingungen zu gewöhnen. Schließlich bedeutet es eine Umstellung, wenn Tiere aus unterschiedlichen Käfigen zu einer neuen Gruppe zusammengestellt werden (Hierarchiebildungen), das Futter in zwar gleicher Zusammenstellung aber in anderer Konsistenz und im Futterautomaten angeboten wird und wenn der Käfig ein anderer ist als der bisher gewohnte.

Der am Tag 18 erreichte Gewichtszuwachs beider KOS hält sich mit 30,7 g (KOS_{1+2}) in dem von GREEN (1966) und GROSSTERLINDEN (1977) angegebenen Rahmen von 28 ± 5,5 g.

Der Kurvenverlauf der Vergleichssubstanz 197 zeigt zwei deutliche Abweichungen von dem der KOS:

1.) zwischen Tag 0 und Tag 8 p.c. liegt die Gewichtszunahme zwar im KOS-Rahmen, verläßt ihn dann, um mit einer deutlich geringeren Steigung weiterzuverlaufen.

2.) der am Tag 18 p.c. erreichte Gewichtszuwachs von 13,7 g liegt um 55,4 % niedriger als der der KOS_{1+2}. Hier wird die toxische Wirkung des Phthalimid auf die Muttertiere ganz besonders deutlich.

Tabelle Nr.6

Gewichtsverhalten gravider Mäuse unter chronischer Belastung durch die

TS 256 (Magnesium) Dosis: 1.28 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Tag p.c.
7966	39_0	35_8	39_3	38_8	39_3	39_8	40_9	41_8	42_6	43_5	45_3	47_5	49_5	51_8	54_1	56_9	62_3	65_7	67_9	
7967	35_9	33_6	36_5	37_1	38_5	38_7	40_3	41_1	41_2	44_9	43_9	44_9	48_7	49_7	53_2	56_0	60_3	63_0	63_8	
7968*	38_3	35_9	33_6	31_9	30_0	30_0	29_9	31_8	32_0	33_1	33_2	33_5	33_9	33_7	34_3	34_7	36_3	37_2	36_7	
7969	39_9	40_2	39_6	39_8	40_6	40_9	40_8	41_5	42_1	43_1	45_7	46_1	49_0	50_4	53_3	55_3	60_4	63_2	66_6	
7970	28_0	29_5	28_4	29_6	29_3	30_4	31_4	31_7	31_9	32_9	34_1	36_5	39_4	40_8	43_6	47_6	51_2	53_5	54_6	
$D\bar{x}$		-1_2	-1	-0_8	-0_7	-0_3	0_4	1_4	1_7	3_3	4_2	5_5	7_7	9_1	11_5	13_9	17_9	20_3	21_7	
*$D\bar{x}$ (bereinigt s.S.52)		-0_9	0_2	0_6	1_2	1_7	2_7	3_3	3_8	5_4	6_6	8_1	10_7	12_5	15_4	18_3	22_9	25_7	27_5	

Dosis: 2,56 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Tag p.c.
8201	28_7	29_4	29_7	31_0	30_9	32_1	32_0	33_0	34_3	35_2	36_9	37_4	39_3	41_5	43_4	44_4	47_1	49_1	50_9	
8202	30_5	31_1	32_6	33_0	34_3	34_7	34_6	37_1	36_8	37_9	39_9	41_0	43_1	45_7	47_9	51_3	55_1	57_4	58_4	
8204	32_4	35_5	36_1	36_6	38_3	39_2	39_1	41_3	41_5	41_7	43_7	45_6	48_4	50_2	51_9	55_9	59_5	61_7	64_0	
$D\bar{x}$		1_5	2_3	3_0	4_0	4_8	4_7	6_6	7_0	7_7	9_6	10_8	13_1	15_3	17_2	20_0	23_4	25_7	27_3	

Dosis: 5,12 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8001	31_5	31_1	31_5	32_5	33_2	33_5	34_5	35_2	35_9	35_6	37_4	39_0	40_5	42_1	44_2	46_3	46_3	47_0	46_4
8002	36_1	35_1	36_5	37_3	38_0	38_8	39_9	40_2	41_9	44_3	44_7	47_5	47_7	51_8	54_0	55_4	57_0	57_8	vorz.Abort
8004	40_1	39_5	39_1	39_8	41_5	41_5	41_6	41_8	43_2	44_9	45_5	46_1	48_2	51_5	53_3	56_5	59_3	61_0	62_1
8005	33_8	35_6	36_4	36_2	37_1	36_9	38_1	38_3	39_4	40_0	41_0	43_1	45_1	46_8	49_0	50_6	52_0	51_3	50_9
$D\bar{x}$		-0_1	0_4	0_9	1_7	1_8	2_5	2_8	3_7	4_7	5_2	7_0	8_0	10_1	11_8	13_5	14_6	15_1	18_0

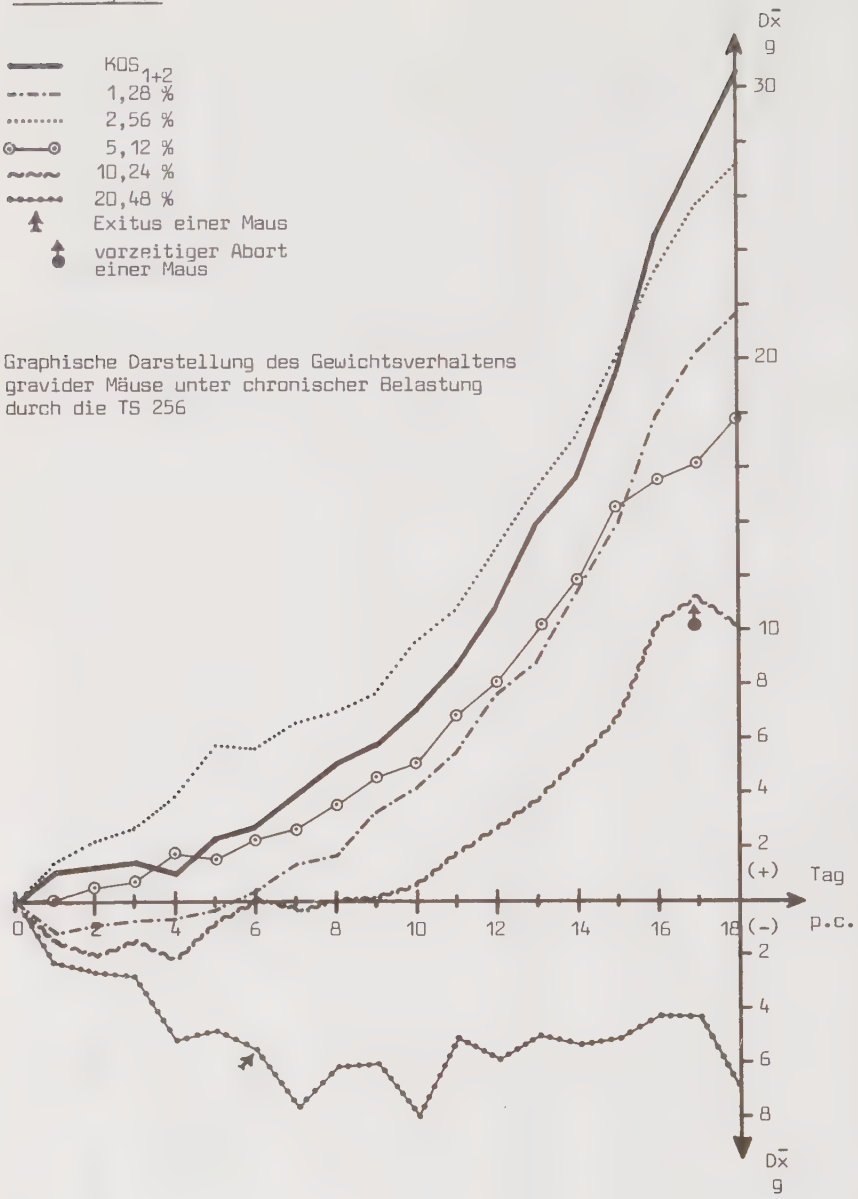
Dosis: 10,24 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8041	37_3	35_7	36_7	36_4	34_9	36_2	36_9	37_2	37_4	36_0	36_7	37_6	39_5	40_2	40_5	40_7	44_8	vorz.Abort	
8042	36_2	33_5	33_3	31_9	33_5	32_7	34_6	35_7	34_2	35_6	37_0	38_5	39_2	40_1	41_5	43_3	46_6	47_2	44_5
8044	33_7	33_6	31_6	33_1	32_2	34_3	34_5	33_8	34_6	33_8	34_0	36_0	36_9	39_1	41_9	44_9	48_0	48_8	48_3
8045	34_7	33_6	32_4	33_4	33_2	35_0	36_0	34_4	36_0	36_9	36_7	37_0	37_2	37_4	38_8	40_4	43_7	42_7	41_4
$D\bar{x}$		-1_4	-2_0	-1_8	-2_0	-1_0	0	-0_2	0_1	0_1	0_6	1_8	2_8	3_8	5_2	6_9	10_3	11_3	9_8

Dosis: 20,48 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8072	40_2	37_7	36_4	35_6	29_5	32_4	29_9	Exitus											
8073	35_0	33_9	33_1	33_0	31_5	32_1	32_5	29_4	31_4	32_3	30_8	33_6	31_3	32_2	32_5	31_7	33_8	33_3	30_3
8074	37_4	35_3	34_9	34_0	30_2	31_4	29_9	29_5	30_5	29_5	26_9	30_8	30_4	30_7	29_9	30_5	31_0	31_5	29_3
8075	39_0	36_4	35_9	36_0	34_2	33_6	32_6	29_7	31_2	31_4	29_7	31_6	32_1	33_3	32_9	33_7	33_6	33_6	31_0
$D\bar{x}$		-2_1	-2_8	-3_3	-6_6	-5_0	-6_7	-7_6	-6_1	-6_1	-8_0	-5_1	-5_9	-5_1	-5_4	-5_2	-4_3	-4_3	-6_9

Abbildung 7



Graphische Darstellung des Gewichtsverhaltens gravider Mäuse unter chronischer Belastung durch die TS 256

Erklärung zu Abbildung Nr.7

Bei allen gefahrenen Dosen können wir am Kurvenverlauf und am erreichten Gewichtszuwachs eine klare maternale Schädigung konstatieren; nur der Kurvenverlauf der Dosis 2,56 % und deren Endgewicht fällt etwas aus dem Rahmen (s.u.).

Die Gewichtskurve der Dosis 1,28 % zeichnet sich dadurch aus, daß sie in den ersten fünf Tagen bis zu 1,22 g unter dem Ausgangsgewicht des Tages 0 verläuft, um sich ab Tag 6 p.c. etwa parallel zur KOS_{1+2}-Kurve weiterzuentwickeln und am Tage 18 p.c. eine Gewichtszunahme von 21,7 g zu erreichen; das sind 70,7 % der KOS-Gewichtszunahme.

Die nächst höhere Dosisstufe 2,56 % zeigt im Vergleich zur darunter und darüberliegenden Dosis einen atypischen Verlauf: Die Kurve dieser Dosis liegt zwischen Tag 1 und 15 p.c. mit Spitzenwerten bis zu 2,9 g über der KOS. Das erreichte Endgewicht ist zwar 11,3 % niedriger als der KOS-Wert, jedoch immer noch 18 % höher als bei der darunter liegenden Dosis. Hier können wir im Sinne einer biologischen Streuung damit rechnen, daß bei einem oder mehreren der eingesetzten Tiere eine zufällige Resistenz gegen die toxische Wirkung des Magnesiums bestand, ja daß mindestens einem Tier das Futter so gut bekam, daß dieser unverhältnismäßig große Gewichtsanstieg in den ersten 14 Tagen p.c. zustande kommen konnte.

Die Kurve der Dosis 5,12 % verläuft erwartungsgemäß wieder deutlich unter der KOS-Kurve, bis Tag 15 p.c. jedoch leicht oberhalb der der Dosis 1,28 %. Der Gewichtszuwachs am letzten Tag liegt mit 18,0 g jedoch tiefer, nämlich bei 58,6 % des KOS-Endgewichts.

Bei der Dosis 10,24 % finden wir eine gegenüber den vorherigen Dosen erheblich gesteigerte toxische Wirkung. Das Ausgangsgewicht wird in den ersten 5 Tagen um bis zu 2,0 g unterschritten und erst am Tag 6 p.c. wieder erreicht, um dann erneut leicht abzusinken. Erst ab Tag 9 p.c. kann von einer echten Gewichtszunahme gesprochen werden. Am Tag 17 p.c. kommt es zum vorzeitigen Abort bei einem Tier. Der Gewichtszuwachs am Tag 18 p.c. beträgt mit 9,8 g noch 32,0 % des KOS'Gewichtszuwachses.

Die Dosis 20,48 % zeigt die deutlichste toxische Wirkung: sie verläuft mit ihrer Kurve während der ganzen 18 Tage im negativen Bereich; hier gibt es keinen realen Gewichtszuwachs. Der Gewichtsverlust flacht zwischen Tag 11 und Tag 17 p.c. zwar etwas ab, liegt am Tag 18 p.c. aber immer noch bei 6,9 g. Am Tag 6 p.c. kommt ein Muttertier ad exitum.

Tabelle Nr.7

Gewichtsverhalten gravider Mäuse unter chronischer Belastung durch die

TS 259 (Magnesiumfluorosilikat) Dosis: 0,01 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8036	34_4	34_0	33_6	34_0	34_3	35_6	35_4	36_7	37_5	37_5	38_5	40_3	41_8	44_7	45_7	49_0	51_9	55_3	59_0
8039	40_5	41_9	42_0	40_9	41_2	40_0	41_9	42_5	43_0	43_1	44_9	45_9	49_9	52_0	55_4	58_1	62_5	63_5	64_8
8040	38_3	42_2	41_3	40_9	41_7	40_1	41_6	42_5	43_2	42_7	44_6	44_5	48_6	49_7	51_7	53_8	58_3	61_4	65_3
$D\bar{x}$		1_5	1_2	0_9	1_3	0_8	1_9	2_8	3_5	3_4	4_9	5_8	9_0	11_1	13_2	15_9	19_8	22_3	25_3

Dosis: 0,02 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8137	34_2	34_8	33_7	35_6	35_4	36_8	36_5	38_4	37_5	39_4	41_0	42_9	45_1	48_2	51_0	54_9	57_6	61_2	65_5
8138	31_4	31_2	30_7	31_1	31_2	32_5	32_6	34_5	34_5	36_0	37_7	40_0	40_4	43_0	45_1	49_0	51_7	55_9	58_5
8140	34_9	34_3	35_2	34_2	36_6	35_8	37_3	37_6	38_6	40_4	42_0	42_2	46_2	48_0	50_9	53_2	57_3	58_8	56_7
$D\bar{x}$		0_1	0_3	0_1	0_9	1_6	2_0	3_3	3_4	5_1	6_7	8_2	10_4	12_9	15_5	18_9	22_0	25_1	26_7

Dosis: 0,04 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8077	30_7	29_6	31_0	32_2	32_3	33_8	33_5	34_7	35_3	36_7	37_7	40_3	41_5	44_4	44_1	48_7	53_1	56_0	59_9
8078	27_6	28_4	29_1	29_8	29_7	31_2	30_4	32_0	32_0	32_7	33_1	35_7	36_8	39_5	38_7	41_9	47_1	49_5	54_0
$D\bar{x}$		-0_2	0_9	1_9	1_9	3_4	2_8	4_2	4_5	5_6	6_3	8_8	10_0	12_8	12_3	16_2	21_0	23_6	27_8

Dosis 0,08 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
7991	29_7	29_7	30_6	30_2	29_0	29_0	30_5	31_9	33_2	33_5	34_4	37_0	38_8	40_9	42_7	45_6	48_7	51_1	55_0
7992	32_5	33_3	33_4	34_1	34_3	33_5	33_6	33_5	33_0	33_4	35_7	34_1	34_7	34_2	34_6	35_1	35_3	35_5	35_2
7993	32_5	32_7	33_0	32_9	32_3	31_7	32_5	32_5	32_7	32_2	32_6	33_3	34_0	33_5	34_0	34_0	33_6	34_4	34_8
7995	35_5	36_4	36_0	37_2	36_9	37_2	38_0	39_3	40_8	40_7	43_1	44_9	49_3	53_5	54_7	56_7	57_1	59_2	61_4
$D\bar{x}$		0_5	0_7	1_1	0_6	0_3	1_1	1_8	2_4	2_4	3_9	4_8	6_7	8_0	9_0	10_3	11_1	12_5	14_1

Dosis 0,16 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8056	36_8	33_7	31_0	34_4	34_3	34_3	35_3	36_0	36_7	35_8	36_7	36_9	39_3	40_5	41_1	42_5	45_0	48_5	47_8
8057	37_0	37_6	36_0	37_7	38_8	38_6	38_6	40_4	38_6	39_1	41_3	42_1	44_2	45_3	47_4	50_4	53_1	55_0	59_9
8058	38_7	34_5	34_5	34_2	35_3	35_4	33_8	34_7	35_0	32_2	33_4	33_2	33_6	32_5	31_1	36_1	32_4	45_9	31_8
8059	38_5	35_5	34_6	33_1	34_1	33_7	35_0	35_1	34_1	35_6	34_5	34_9	33_3	32_6	34_6	34_3	32_2	35_1	34_7
$D\bar{x}$		-2_4	-3_7	-2_9	-2_1	-2_3	-2_1	-1_2	-1_7	-2_1	-1_3	1_0	-0_2	0	0_8	3_1	2_9	5_9	5_1

Dosis 0,32 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8051	36_5	31_0	30_3	29_4	29_2	29_9	27_0	26_5	27_1	27_9	25_4	24_0	24_7	24_1	23_0	24_3	23_0	22_9	23_8
8052	35_0	32_0	30_5	30_9	29_2	28_5	25_4	28_0	26_1	24_4	26_0	24_5	Exitus						
8053	35_5	32_0	31_0	30_2	29_7	29_3	29_9	27_8	27_1	25_3	Exitus								
8054	40_3	34_7	34_4	32_0	31_0	30_4	29_4	27_9	27_9	29_9	27_0	Exitus							
8055	37_5	34_9	30_4	28_5	27_4	30_4	28_5	27_1	27_6	27_1	26_3	28_8	27_1	27_6	27_7	28_0	28_1	29_1	29_1
$D\bar{x}$		-4_0	-5_6	-6_8	-7_7	-7_2	-8_9	-9_5	-9_8	-10_0	-11_7	-10_6	-11_1	-11_2	-11_7	-10_9	-11_5	-11_0	-10_6

Dosis: 0,64 %

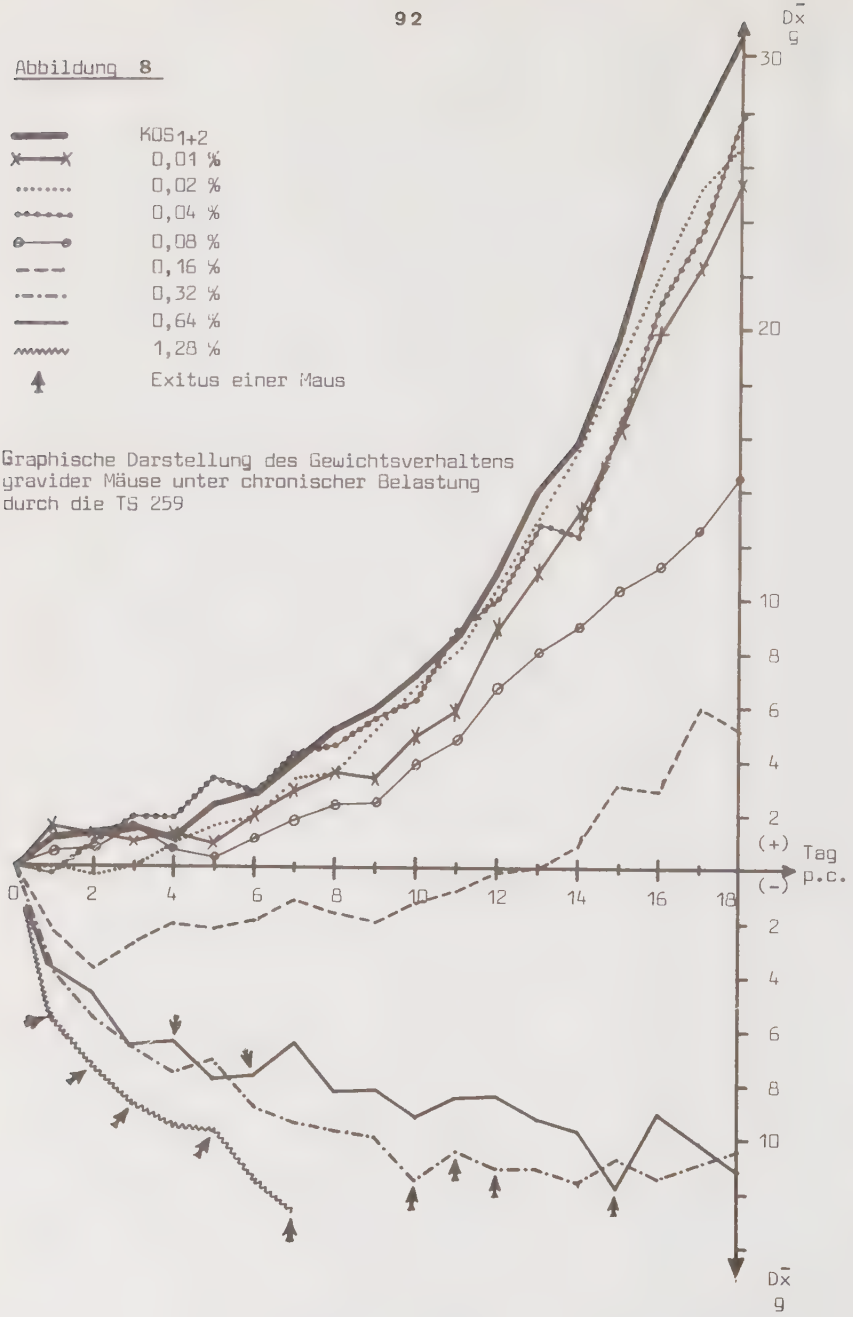
Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8097	34_4	30_0	27_6	24_9	24_5	22_6	21_4	Exitus											
8098	34_0	30_1	30_1	27_9	28_0	27_4	26_6	25_6	23_1	23_7	23_4	25_0	24_3	23_9	23_2	22_6	24_9	23_9	22_9
8099	34_2	31_8	30_3	27_7	27_9	Exitus													
8100	37_2	33_4	33_2	32_5	33_5	32_3	34_3	32_6	31_9	31_0	29_2	29_1	30_0	28_7	28_7	24_9	Exitus		
$D\bar{x}$		-3_6	-4_7	-6_7	-6_5	-7_9	-7_8	-6_5	-8_4	-8_3	-9_3	-8_6	-8_5	-9_3	-9_7	-11_9	-9_1	-10_1	-11_1

Dosis: 1,28 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
7971	31_8	27_0	25_0	23_7	20_8	21_0	Exitus												
7972	32_0	28_1	26_3	24_5	23_9	23_6	20_5	19_3	Exitus										
7973	34_5	27_3	25_8	24_2	Exitus														
7974	33_0	25_9	Exitus																
7975	31_0	26_4	23_1	Exitus															
$D\bar{x}$		-5_5	-7_3	-8_6	-9_6	-9_6	-11_5	-12_7											

Abbildung 8

Graphische Darstellung des Gewichtsverhaltens gravider Mäuse unter chronischer Belastung durch die TS 259



Erklärung zu Abbildung Nr.8

Da die Kurven der drei niedrigsten Dosen (0,01 %; 0,02 %; 0,04 %) in einem relativ engen Bereich nebeneinander verlaufen, sollen sie nicht im Einzelnen besprochen werden. Die Endgewichte liegen mit 25,3 g, 26,7 g, 27,8 g ebenfalls sehr dicht beieinander, so daß das Faktum nicht überzubewerten ist, daß die Endgewichte der Dosen 0,02 % und 0,04 % näher an der KOS liegen als das der Dosis 0,01 %

Die Dosis 0,08 % hingegen zeigt die maternale Schädigung schon klarer: ab Tag 4 p.c. verläuft deren Kurve wesentlich flacher als die der KOS und der darunterliegenden Dosen und gelangt bei 14,5 g zu ihrem Endgewichtszuwachs, das sind 45,8 % des KOS-Wertes.

Dosis 0,16 % zeigt schon vom ersten Tag an Wirkung: Das Gewicht sinkt bis zu 3,7 g unter das Ausgangsgewicht, erreicht dies erst wieder am Tag 13 p.c. und liegt mit einem Gewichtszuwachs von nur 5,1 g am Tag 18 p.c. bei 16,4 % des KOS-Zuwachses.

Die Dosen 0,32 % und 0,64 % bewirken eine soforteinsetzende, extrem starke Gewichtsabnahme. Es kommen bei der Dosis 0,32 % am 10., 11. und 12. Tag p.c. je eine Gravide ad exitum. Das Gewicht der beiden überlebenden Tiere ist zum Tag 18 p.c. um 11,1 g abgesunken, das sind 31,8 % des Ausgangsgewichtes.

Noch rapider ist der Gewichtsverfall bei der für die TS 259 gefahrenen Höchstdosis 1,28 %; eine toxische Wirkung tritt sofort ein,denn schon an den Tagen 1, 2 und 3 p.c. stirbt je ein Tier, am Tag 5 p.c. das nächste. Die letzte Gravide dieser Versuchsgruppe überlebt den 7. Tag p.c. nicht. Die Gewichtsabnahme erreicht bis zum Tag 7 p.c. den Höchstwert von 12,7 g, 39,1 % Gewichtsverlust in diesen sieben Tagen.

Tabelle Nr.8

Gewichtsverhalten gravider Mäuse unter chronischer Belastung durch die

TS 261 (Magnesiumtrisilikat) Dosis: 0,08 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8046	38_8	37_3	38_8	40_2	41_5	42_4	43_2	42_5	44_3	44_4	47_5	48_9	50_0	53_8	56_9	59_1	64_1	68_6	73_5
8047	31_6	28_9	31_1	31_4	31_6	32_2	32_9	32_7	33_8	33_5	34_8	36_2	38_7	41_3	42_9	46_0	51_0	53_7	56_9
8048	38_0	38_7	38_4	38_7	40_1	39_9	40_1	41_0	41_7	42_9	43_6	45_4	49_0	52_0	54_3	59_5	64_8	68_3	70_5
8049	34_0	34_3	35_5	35_6	35_8	36_3	35_6	37_7	37_7	39_5	40_5	41_7	45_3	47_2	48_0	53_0	54_4	61_5	65_5
8050	37_9	38_2	39_2	39_4	39_2	38_4	40_8	40_5	44_0	42_1	42_8	45_4	47_7	49_6	54_6	58_4	61_4	63_9	63_5
$D\bar{x}$		-0_6	0_6	1_0	1_6	1_8	2_5	2_8	4_2	4_4	5_8	7_5	10_1	12_7	15_3	19_1	23_1	27_1	29_9

Dosis: 0,32 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8176	32_5	33_3	33_0	33_6	34_0	34_0	35_2	35_8	36_1	38_2	37_6	41_3	43_0	45_0	47_2	50_1	52_1	56_8	58_8
8179	30_0	31_0	30_8	32_7	33_2	34_7	34_1	36_0	37_3	39_0	39_5	42_5	44_2	47_0	50_2	54_3	58_2	61_5	63_7
8180	35_5	35_8	35_5	35_0	35_9	37_4	36_9	37_9	39_1	40_9	41_0	43_6	45_8	47_5	51_2	53_1	55_5	59_9	61_3
$D\bar{x}$		0_7	0_4	1_1	1_5	2_7	2_7	3_9	4_8	6_7	6_7	9_8	11_7	13_8	16_9	19_8	22_6	26_7	28_6

Dosis: 1,28 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8141	31_9	33_2	33_1	33_4	34_5	35_2	36_0	36_8	38_0	38_2	40_5	41_9	43_0	45_2	47_3	51_2	53_1	58_1	59_3
8142	30_5	30_4	31_6	31_8	32_8	33_0	33_3	33_1	34_5	33_6	33_8	33_6	34_4	35_0	37_4	41_2	46_6	49_4	51_4
8143	28_4	30_0	31_3	30_6	31_5	32_0	33_1	33_7	35_2	35_4	38_2	39_2	42_6	45_5	47_4	50_2	55_2	58_4	61_4
8144	29_9	30_4	30_5	31_3	32_8	33_0	33_9	34_2	35_0	36_7	38_4	39_5	41_3	44_3	46_7	49_5	54_5	58_2	58_8
8145	32_1	34_4	34_0	34_7	36_1	36_2	36_8	38_6	38_4	40_4	41_5	42_5	46_4	48_7	50_0	55_0	59_6	60_5	64_3
$D\bar{x}$		1_1	1_5	1_8	2_5	3_3	4_1	4_7	5_7	6_3	7_9	8_8	11_0	13_2	14_6	18_9	23_2	26_4	28_5

Dosis: 2,56 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8161	30_4	30_8	29_6	30_7	31_5	32_4	33_4	34_1	34_7	36_4	37_7	39_8	42_7	44_7	48_1	50_8	55_2	59_6	62_0
8162	30_9	32_6	31_9	33_2	34_0	35_0	35_6	36_5	36_6	38_0	39_0	41_5	44_2	47_2	49_6	52_6	56_7	59_5	62_3
8163	30_1	30_5	29_5	29_5	29_9	29_7	30_7	31_6	32_0	35_1	35_4	36_8	38_2	40_6	43_3	45_7	48_7	51_5	53_7
8164	29_4	31_7	30_0	31_2	31_8	32_0	32_3	33_3	34_4	35_5	36_8	39_0	41_5	44_5	46_9	50_5	54_3	59_1	61_6
$D\bar{x}$		1_2	0_1	1_0	1_6	2_1	2_8	3_7	4_3	6_1	7_0	9_1	11_5	14_1	16_8	19_7	23_5	27_2	29_7

Dosis: 5,12 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8006	32_6	34_2	34_6	34_8	35_1	35_9	36_0	36_7	38_0	38_6	39_4	41_1	43_0	45_5	47_5	50_6	55_3	56_3	57_9
8007	35_5	34_5	34_9	35_5	36_1	36_3	36_5	38_3	38_9	39_5	40_0	42_5	44_7	46_5	48_5	51_2	53_4	58_4	61_7
8008	37_5	38_0	38_1	39_1	39_7	39_5	39_8	41_6	41_5	42_1	42_9	45_5	48_7	50_5	54_2	58_5	61_6	66_7	70_2
8009	32_5	32_8	33_2	33_7	34_7	33_9	35_8	35_7	36_3	36_9	38_0	40_2	42_5	45_4	46_8	49_4	52_9	55_5	56_7
8010	36_1	35_4	35_3	36_2	37_0	37_3	39_1	39_6	40_0	40_9	42_7	44_7	46_5	48_4	51_9	54_0	58_9	62_3	66_1
		0_1	0_4	1_0	1_7	1_7	2_6	3_5	4_1	4_8	5_8	7_9	10_2	12_3	15_0	17_9	21_6	25_0	27_7

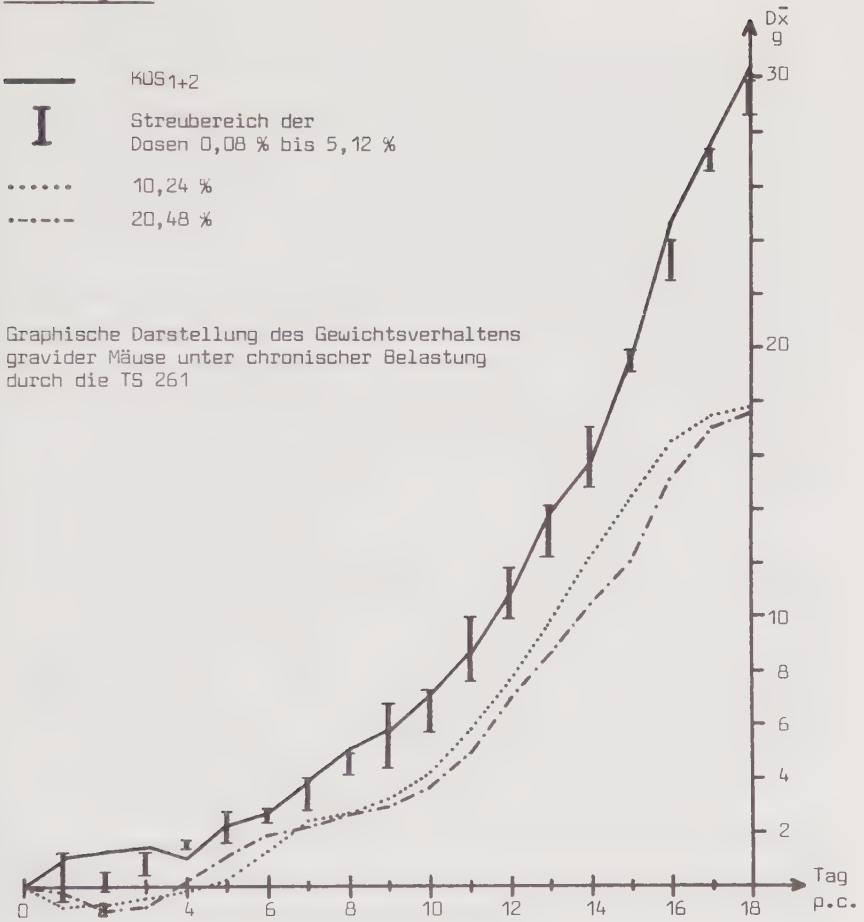
Dosis: 10,24 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8021	35_9	36_5	35_8	36_1	35_0	35_2	35_4	37_1	37_9	37_5	37_5	37_8	36_6	38_5	38_6	37_9	38_6	39_6	39_4
8022	31_3	30_1	31_0	31_0	31_4	31_1	33_2	34_0	34_0	35_3	36_0	37_0	39_5	42_5	44_4	46_8	49_0	51_1	50_3
8023	37_8	37_4	37_9	38_2	38_3	39_0	39_8	40_3	41_8	42_1	42_3	45_8	48_1	49_5	52_7	55_8	59_7	59_9	60_9
8024	34_3	33_1	33_4	33_0	35_2	35_0	35_1	36_3	36_6	36_6	38_3	39_8	41_7	43_9	46_0	49_4	51_9	54_3	56_6
8025	33_9	32_4	31_7	32_8	32_1	34_0	36_1	37_5	36_2	37_9	40_1	42_2	44_9	47_8	52_5	55_1	56_5	55_6	54_2
$D\bar{x}$		-0_7	-0_7	-0_4	-0_2	0_2	1_3	2_4	2_7	3_2	4_2	5_9	7_6	9_8	12_2	14_4	16_5	17_5	17_6

Dosis: 20,48 %

Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 Tag p.c.
8061	34_0	34_7	34_2	33_6	34_2	35_6	35_4	35_3	35_4	35_7	34_4	37_0	37_6	37_9	38_4	39_5	39_6	40_4	39_3
8062	35_6	35_5	33_9	34_2	34_8	36_4	37_3	38_5	39_2	40_1	38_9	41_5	43_6	44_6	47_2	49_3	51_7	53_4	52_1
8063	35_5	35_5	33_1	33_2	34_5	35_6	37_3	37_1	36_5	37_8	38_6	40_8	42_3	44_8	46_4	48_1	52_1	54_1	51_3
8064	33_6	33_1	33_2	34_6	36_2	36_6	36_5	37_6	38_5	37_6	41_2	40_2	42_1	45_1	45_9	47_4	51_9	54_2	57_7
8065	34_5	33_7	34_2	33_2	34_1	34_6	36_3	35_8	37_2	36_5	38_4	39_2	42_2	44_2	47_4	49_1	53_3	56_4	60_0
$D\bar{x}$		-0_2	-0_9	-0_9	0_1	1_1	1_9	2_2	2_7	2_9	3_7	4_9	6_9	8_7	10_4	12_0	15_1	17_1	17_4

Abbildung 9



Graphische Darstellung des Gewichtsverhaltens gravider Mäuse unter chronischer Belastung durch die TS 261

Erläuterung der Abbildung Nr.9

Bei der Erstellung dieser Graphik stellte sich folgendes Problem: Die Kurven der Dosen 0,08 %, 0,32 %, 1,28 %, 2,56 % und 5,12 % lagen in einem so engen Bereich um die KOS_{1+2}-Kurve , daß der Verlauf der Einzelkurven nicht mehr klar zu erkennen war. Deshalb habe ich den Streubereich, in dem die Kurven der fünf obengenannten Dosen liegen,durch die senkrechten Balken markiert.

Von einer toxischen Wirkung auf die Muttertiere kann für diese fünf Dosen kaum gesprochen werden, zumal sich die erreichten Endgewichte in dem von GREEN und GROSSTERLINDEN angegebenen Rahmen befinden (s.o.).

Erst bei den beiden Höchsdosen ist ein deutlich toxischer Effekt auf die Muttertiere feststellbar. Die Dosis 10,24 % führt zunächst zu einer Gewichtsabnahme von bis zu 0,7 g und erreicht erst am Tag 4 p.c. wieder das Ausgangsgewicht. Die Kurve verläuft dann bis zum Tag 16 p.c. im Abstand von ca. 3 g fast parallel zur KOS-Kurve, um dann deutlich abzuflachen. Der Gewichtszuwachs am 18. Tag p.c. beträgt 17,64 g und liegt damit bei 57.46 % des KOS-Zuwachses.

Die Kurve der Dosis 20,48 % verläuft ähnlich: Gewichtsverlust bis nach dem 3. Tag p.c., Gewichtszuwachs am Tag 18 p.c. = 17,4 g = 56,80 % der KOS.

4.7.5 Vergleich des Gewichtsverhaltens gravider Mäuse unter chronischer Belastung durch die TS 256, 259 und 261

Aus den gesammelten Daten zum Gewichtsverhalten unserer Versuchstiere (siehe Tabellen 4 - 8) und aus den graphischen Darstellungen dazu (Abb. 6 - 9) können wir beim Vergleich der Testsubstanzen anhand der für alle drei gefahrenen Dosis 1,28 % über deren toxische Auswirkungen auf die Muttertiere aussagen, daß die TS 259 (Magnesiumfluorosilikat) die stärkste Toxizität besitzt: Keines der eingesetzten Tiere widersteht der Intoxikation länger als als 7 Tage, wobei während der ersten drei Tage schon 3 Tiere ad exitum kommen.

Die toxische Wirkung der TS 256 (Magnesium) ist bei dieser Dosis so gering, daß das am Tag 18 p.c. von den Muttertieren erreichte Endgewicht immerhin 90 % (ohne Maus Nr.7968; siehe auch 4.2., Seite 52 und 4.7.2, Seite 84) des durch die KOS vorgegebenen Wertes beträgt. Keines der Tiere kommt ad exitum.

Für die TS 261 (Magnesiumtrisilikat) kann man kaum von einem toxischen Effekt sprechen, da auch hier kein Muttertier zu Tode kommt und der Gewichtszuwachs am Tag 18 p.c. fast 94 % des KOS-Gewichtszuwachses beträgt.

Die VS 197 (Phthalimid) kann nicht in diesen Vergleich miteinbezogen werden, da für diese Substanz nur die Dosis 0,64 % gefahren wurde.

4.8 Auswertung der Fluoranalyse

Obwohl die Testsubstanzen 256 und 261 kein Fluor enthalten, haben wir auch bei diesen Proben entnommen und sie auf ihren Fluorgehalt hin analysiert. Dies hatte einzig den Zweck festzustellen, ob durch das Magnesium bzw. das Magnesiumtrisilikat der Fluorstoffwechsel der Versuchstiere tangiert wird oder nicht. Im Rahmen dieser Arbeit konnte nicht abgeklärt werden, worin die Gründe für evtl. Abweichungen von den durch die KOS gegebenen Normbereichen zu suchen sind oder welche Mechanismen hier eingreifen.

Die in der folgenden Übersichtstabelle zusammengefaßten maternalen(Fluorgehalt der Kiefer für den F-Einbau; des Kotes für den F-Umsatz bzw. die F-Ausscheidung) und fetalen (Fluorgehalt der Feten für den fetalen F-Einbau) Fluorwerte sind Realwerte und erscheinen in dieser Form nur schwer interpretierbar. Deshalb wurden (nach GALTON) Relationskurven der Fluorkonzentrationen in Anlehnung an WEBER (1967) als Regressionsgraden erstellt, die die Interpretation erleichtern.

Die drei jeweils zu einer Testsubstanz gehörenden Regressionsgrade (Abbildungen Nr. 10, 11, 12) sollen im Folgenden kurz einzeln und abschließend im Zusammenhang besprochen werden, wobei wir die Auswertung der fluorfreien Testsubstanzen 256 und 261 nacheinander vornehmen mit einer gemeinsamen Zusammenfassung.

Für die Auswertung dienen uns die KOS-Werte als "Normalwerte" und Bezugspunkte. Alle Tiere (auch die der KOS) erhielten in ihrer Standard-Diät 1314 bzw.1311 pro kg Futter 10 mg Fluor gewissermaßen als "basic level", der durch evtl. Stoffwechselbeeinflussung durch die Testsubstanzen verändert werden konnte.

Tabelle Nr.9

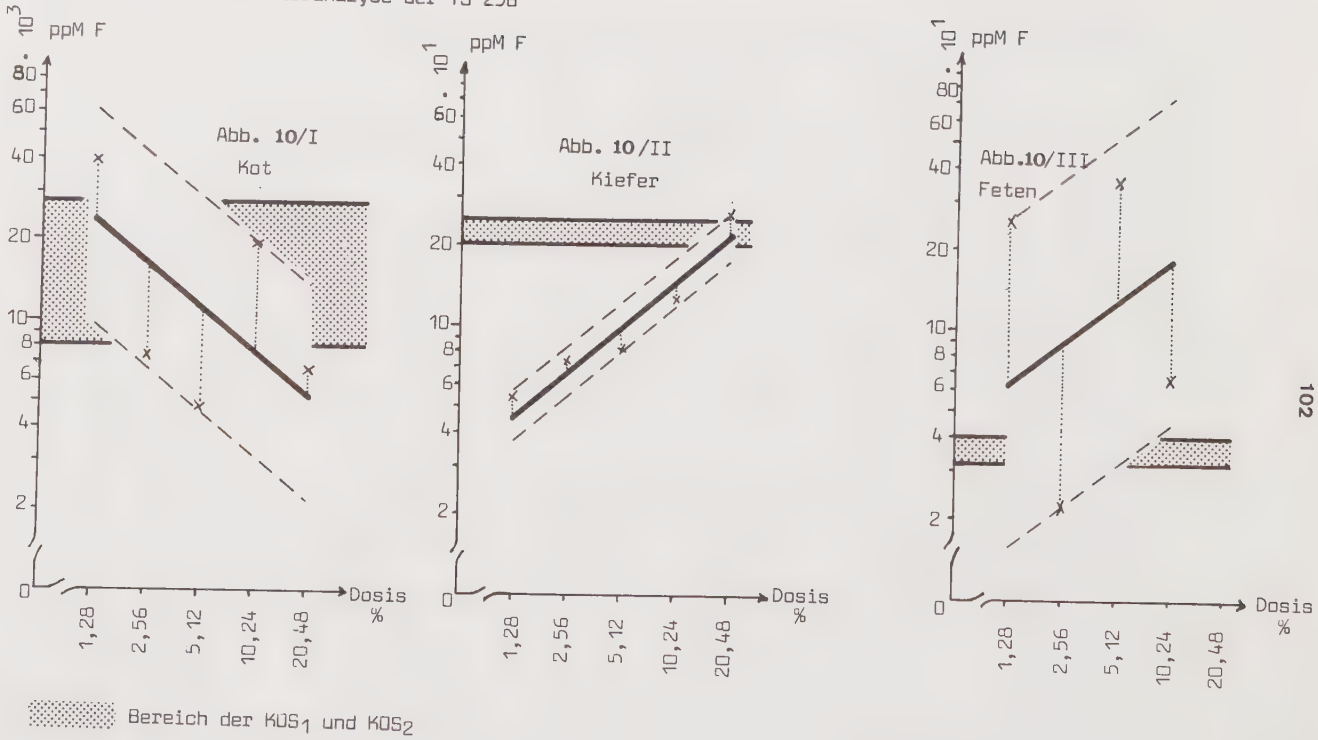
Übersichtstabelle der maternalen und fetalen Fluorwerte

Nr. der Testsubstanz	Dosis %	maternale Proben		fetale Proben
		Kiefer	Kot	Fete
I	KOS_1	202,9	8396,3	32,1
II	KOS_2	253,4	28636,0	40,2
256	1,28	53,5	39657,0	258,8
	2,56	73,9	7467,9	22,2
	5,12	81,1	4750,6	358,5
	10,24	123,6	19619,2	65,7
	20,48	259,6	6555,4	--
259	0,01	237,4	32239,0	160,9
	0,02	292,2	23638,2	107,1
	0,04	322,6	45486,4	68,6
	0,08	399,9	54137,7	464,4
	0,16	7408,2	73884,4	499,2
	0,32	9269,2	87929,7	--
	0,64	22522,3	130000,0	--
	1,28	200752,8	290324,5	--
261	0,08	47,4	9561,4	--
	0,32	37,3	6820,4	3,4
	1,28	22,9	7532,3	4,7
	2,56	18,6	8001,9	6,5
	5,12	32,5	5225,1	5,9
	10,24	22,3	9827,3	8,1
	20,48	31,5	--	8,4

Fluorwerte in ppm Grundgewicht = Frischgewicht = Lebendgewicht

Abbildung 10

Regressionsgraden der Fluoranalyse der TS 256



4.8.1 Auswertung der Fluoranalyse der TS 256 (Magnesium)

a) maternal

Analyse der Kotproben (Abbildung 10 /I)
Die gewonnenen Einzelwerte liegen relativ weit um die Regressionsgrade gestreut im oder nahe an dem breiten von den KOS markierten Normalbereich, wodurch die Regressionsgrade eine nur geringe Signifikanz erhält. Die Steigung der Kurve beträgt - 0,8, d.h. der Fluorgehalt der Proben sinkt mit steigender Dosis und gerät ab Dosis 10,24 % leicht unter den KOS-Bereich.

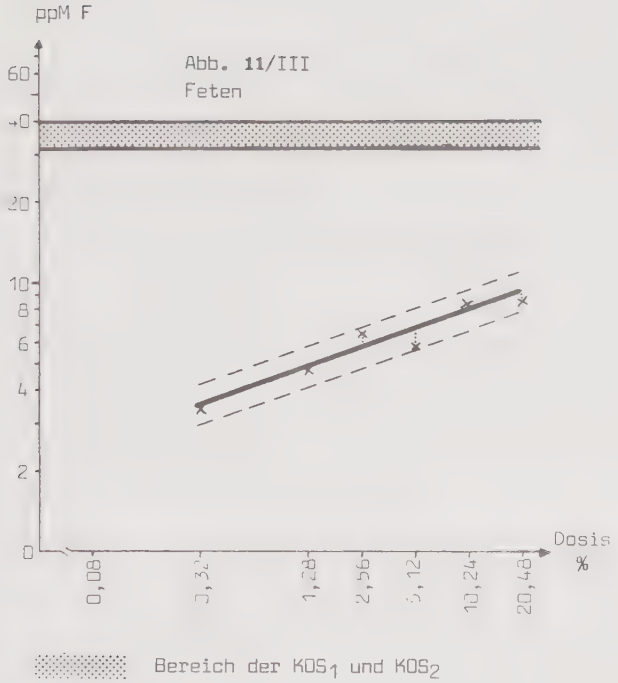
Analyse der Kieferproben (Abbildung 10 /II)
Mit Ausnahme des Fluorwertes bei der Höchstdosis 20,48 % liegen alle Werte innerhalb einer schmalen Streuung deutlich unterhalb der KOS-Werte. Die Steigung der Regressionsgraden ist + 0,85. Die Fluorwerte steigen also mit steigender Dosis der TS, gehen aber von einem tief unter dem KOS-Bereich liegenden Niveau aus und erreichen die KOS erst bei der Höchstdosis.

b) fetal

Analyse der Feten-Proben (Abbildung 10 /III)
Die ermittelten fetalen Fluorwerte sind weit um ihre Regressionsgrade gestreut, die in ihrem Verlauf deutlich oberhalb vom KOS-Bereich liegt und eine Steigung von + 0,75 besitzt. Mit steigender Dosis der Testsubstanz kommt es also zu einem ebenfalls ansteigenden Fluorgehalt auf der fetalen Seite, der für jede Dosis über dem Normalbereich liegt.

Abbildung **11**

Regressionsgraden der
Fluoranalyse der TS 261


ppM F
Abb. 11/III
Feten
60
40
20
10
8
6
4
2
0
Dosis
%
0,08
0,32
1,28
2,56
5,12
10,24
20,48
Bereich der KOS1 und KOS2

4.8.2 Auswertung der Fluoranalyse der TS 261
(Magnesiumtrisilikat)

a) maternal

Analyse der Kiefer-Proben (Abbildung 11 /I)
Alle Fluorwerte liegen innerhalb einer mäßigen Streubreite deutlich unterhalb vom KOS-Bereich. Die Steigung ist mit -0,1 nur minimal. Trotz einer Steigerung der Dosis von 0,08 % auf 20,48 % wird die Wirkung unserer TS (Verminderung des F-Gehaltes)kaum verstärkt.

Analyse der Kot-Proben (Abbildung 11 /II)
Hier ist die Streubreite der Einzelwerte ebenfalls mäßig ausgeprägt. Die Regressionsgrade verläuft mit einer Steigung von + 0,14 für die Dosen 0,08 % bis 2,56 % knapp unterhalb des KOS-Bereichs, in den sie ab Dosis 5,12 % gerät. Die Signifikanz dieser Kurve ist nur gering.

b) fetal

Analyse der Feten-Proben (Abbildung 11 /III)
Die Fluorwerte liegen in minimaler Streubreite deutlich unterhalb von den KOS-Werten. Die Steigung der Kurve beträgt +0,33. Der Fluorgehalt der Proben ist also gegenüber den KOS vermindert, steigt jedoch mit steigender Dosis leicht an.

4.8.3 Zusammenfassend kann also für die TS 256 und 261 festgestellt werden:
Beide Substanzen beeinflussen sowohl den maternalen (F-Gehalt Kiefer) als auch den fetalen (F-Gehalt Fete) Fluoreinbau in signifikanter Weise. Über die Beeinflussung des maternalen Fluorumsatzes (F-Gehalt Kot) kann für beide Substanzen keine eindeutige Aussage gemacht werden. Die Art der Beeinflussung ist jedoch unterschiedlich, wie aus den Abbildungen deutlich wird.

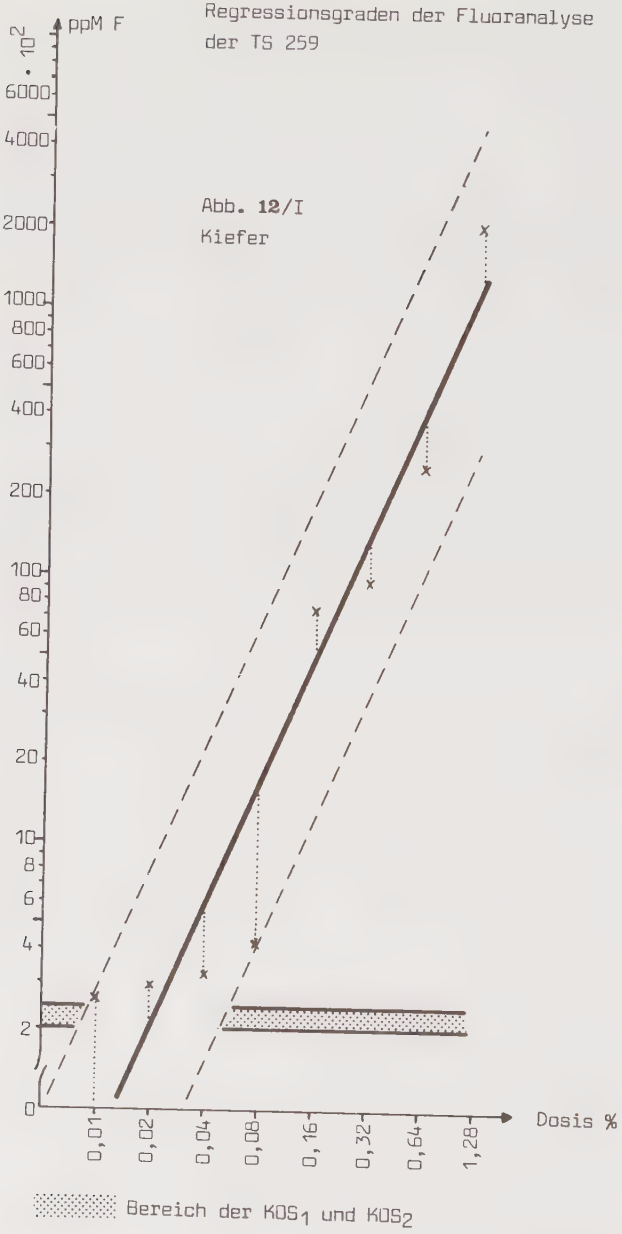
An diesen Ergebnissen wird die Problematik einer Beeinflussung des Fluorstoffwechsels auch durch nicht-fluortragende Substanzen deutlich.

Auch MENZEL und ROSMANITH (1974) kommen bei ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß durch freies Magnesium der Fluorstoffwechsel beeinflußt wird, indem Magnesium mit Fluor Bindungen eingeht, daß dieser Vorgang jedoch nicht quantitativ abläuft.

Die Klärung der angesprochenen Beeinflussungsmechanismen erfordert weitergehendere wissenschaftliche Forschung, für die wir im Rahmen dieser Arbeit nur einen Hinweis geben können.

Abbildung 12

Regressionsgraden der Fluoranalyse der TS 259



ppM F
Abb. 12/II
Kot
Dosis %
0
0,01
0,02
0,04
0,08
0,16
0,32
0,64
1,28
200
100
80
60
40
20
10
8
6
4
2
Bereich der KOS1 und KOS2
ppM F
Abb. 12/III
Feten
Dosis %
0,01
0,02
0,04
0,08
0,16
0,32
0,64
1,28
100
80
60
40
20
10
8
6
4
2

4.8.4 Auswertung der Fluoranalyse der TS 259 (Magnesiumfluorosilikat)

a) maternal

Analyse der Kieferproben (Abbildung 12 /I)
Die Streuung der Einzelwerte um die Regressionsgrade ist relativ gering. Die Werte auch der niedrigst gefahrenen Dosen liegen deutlich über dem durch die KOS markierten Bereich. Die Steigung der Graden ist mit + 2,2 extrem steil.

Analyse der Kotproben (Abbildung 12 /II)
Hier ist die Streuung der Fluorwerte um die Regressionsgrade wesentlich geringer als die der KOS. Nur der Einzelwert der Dosis 0,02 % liegt noch im (oberen) KOS-Bereich, während alle anderen deutlich dosisabhängig darüber liegen. Die Steigung der Kurve beträgt + 0,7.

b) fetal
Analyse der Feten-Proben (Abbildung 12 /III)
Alle Fluorwerte liegen weit oberhalb von den KOS-Werten. Die Streuung ist von den für diese TS erstellten Kurven die Stärkste. Die Steigung der Regressionsgraden beträgt + 1,25.

Abschließend können wir also feststellen, daß es durch die TS 259

- maternal sowohl zu einem stark gesteigerten Fluoreinbau als auch zu erhöhter Fluorausscheidung
- fetal zu einem nicht ganz so stark gesteigerten, aber immer noch signifikant erhöhten und deutlich dosisabhängigem Fluoreinbau kommt.

Das Magnesiumfluorosilikat hat sich somit als ein guter Fluor d o n a t o r herausgestellt.

5. Diskussion

Unsere Versuche an Mäusen des SWS-Inzuchtstammes haben ergeben, daß alle drei untersuchten Substanzen, die

TS 256 = Magnesium,
TS 259 = Magnesiumfluorosilikat,
TS 261 = Magnesiumtrisilikat,

sowohl maternal als auch fetal schädigend wirken und Mißbildungen verursachen können.

Beim Vergleich der maternalen Effektivität = Toxizität ($QS\bar{x}$ und LD_{50}) liegt die fluorhaltige TS 259 unter Berücksichigung der Dosis weit vor den fluorfreien TS 256 und 261.

Auch auf der fetalen Seite finden wir in der embryotoxischen und in der teratogenen Wertigkeit wieder die fluorhaltige Substanz vor den beiden fluorfreien.

Über Plazentapassage des Fluors und seiner teratogenen Wirkung finden wir in der Literatur völlig uneinheitliche und oft widersprüchliche Aussagen, von denen hier nur einige wenige beispielhaft angeführt werden sollen.

GARDNER et al. (1952) schreiben der Plazenta gegenüber dem Fluor eine Regulationsfunktion zu und werden von GEDALIA et al. (1964) bestätigt, die beobachteten, daß durch eine hohe Fluorbelastung der Mutter eine Erhöhung des maternalen Fluor-Blutspiegels erreicht wird, die jedoch keine Entsprechung im Nabelschnurblut fand.

Auch NAUJOKS (1972) gibt an, daß über die Plazenta sehr wenig Fluor in den Feten gelangt, weshalb er eine erhöhte Fluorgabe während der Gravidität zur besseren Zahnentwicklung für nicht effektvoll hält.

HEYER (1973) und ARNTZ (1975) finden bei ihren Tierversuchen, daß das Fluor die Teratogenität von Aminen reduzieren kann.

Ganz im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von KÖHLER (im Druck), der mit den organischen Verbindungen Fluorcitrat und Fluoracetat Mißbildungen an Feten erzeugte, die allein dem Fluor zugeschrieben werden müssen, da ja Citrat und Acetat im Organismus schon physiologischerweise in relativ großen Mengen vorkommen und allein nicht teratogen wirken.

In einer weiteren Arbeit weist KÖHLER (im Druck) auf die Teratogenität des Fluors hin. Er konnte in einer embryotoxischen Untersuchung die Teratogenität von 5-Fluor-2-Desoxycytidin durch Verabreichung von 2-Desoxycytidin kompensieren.

THEUR et al. (1971) weist nach erhöhten Gaben von $NaSnF_5$, $NaSnCl_5$, NaF, SnF_2 einen erhöhten Fluorspiegel auf der fetalen Seite nach.

KATZ und STOOKEY (1973) können in ihrem Vergleich mehrerer Untersuchungen über die Plazentapassage des Fluors bei verschiedenen Tierspezies konstatieren, daß bei allen Spezies ein transplazentarer Fluorübertritt stattfindet, die Plazentapermeabilität (bzw. der Permeabilitätsgrad) jedoch speziesspezifisch zu sein scheint.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen mit dem Magnesiumfluorosilikat bestätigen

- KÖHLER's Resultate bezüglich der teratogenen Potenz des Fluors, da die fluorhaltige Testsubstanz dosisbezogen die mit Abstand stärkste teratogene Effektivität besitzt, als auch

- THEUR-s Untersuchungsergebnisse von der plazentaren Fluorpermeabilität. So zeigt unsere Fluoranalyse, daß es bei steigendem Fluorgehalt des Futters durch die gesteigerten Dosen der TS 259 sowohl auf der maternalen Seite was Exkretion und Einbau angeht als auch auf der fetalen Seite zu einem Anstieg des Fluorgehaltes kommt. Wie
- KATZ und STOOKEY es in ihrer Arbeit tun, müssen auch wir der Plazenta eine gewisse Regulationsfunktion zuschreiben, da der fetale Fluorgehalt deutlich schwächer ansteigt als der maternale.

Da jedoch auch die beiden anderen (fluorfreien) Testsubstanzen, nämlich das Magnesium und das Magnesiumtrisilikat teratogen und embryotoxisch wirksam sind, müssen wir nach DAGG (1966), wenn mehrere teratogene Agentien wie im Magnesiumtrisilikat das Magnesium und das Fluor (über die Dissoziationsgrade waren in der Literatur keine Angaben zu finden) angeboten werden, mit vier Möglichkeiten einer Antwort des Organismus rechnen:

1.) Addition
2.) Potention
3.) Ausbleiben einer Antwort (noninteraction)
4.) Interferenz

Im Falle des Magnesiumfluorosilikats wären also die Möglichkeiten 1.) und 2.) denkbar.

In diesem Zusammenhang erscheinen die Ergebnisse von RENNENBERG (in Vorbereitung) interessant, der ebenfalls in einer chronischen Applikation Magnesiumfluorid peroral verabreichte und dabei eine außerordentlich gute Verträglichkeit feststellen konnte, was Toxizität und Teratogenität angeht. Die Bindung des Fluors ans Magnesium scheint beim Magnesiumfluorid wesentlich stabiler zu sein als beim Magnesiumfluorosilikat.

Wie die teratogene und embryotoxische Wirksamkeit des Magnesiums (TS 256) und des Magnesiumtrisilikats zustandekommt, ob diese Substanzen direkt einwirken oder über die Beeinflussung wichtiger Stoffwechselfunktionen bzw. biochemischer Abläufe auf der maternalen oder aber auf der fetalen Seite Effektivität zeigen, war im Rahmen dieser Arbeit nicht abzuklären, Tatsache jedoch ist, daß es durch das Magnesium und das Magnesiumtrisilikat sowohl maternal als auch fetal zu einer z.T. erheblichen Beeinflussung des Fluorstoffwechsels kommt.

Über den Mechanismus der Beeinflussung können wir letztlich nur Vermutungen anstellen, dann der derzeitige Wissensstand über das Magnesium und seiner Verbindungen (Resorptionsmechanismen, Magnesium-Stoffwechsel etc.) ist nur unzureichend.

So spricht BUDDECKE (1973) davon, daß "Magnesium... zu den essentiellen Bestandteilen der Gewebe- und Körperflüssigkeiten" gehört, "doch ist über Bedarf, Resorption und Stoffwechsel des Magnesiums noch wenig bekannt."

RAPPOPORT (1977) schreibt: "Faktoren, die einen normalen Magnesiumspiegel gewährleisten, sind bisher ungenügend bekannt".

Hier sollen nun einige der denkbaren Stellen aufgezeigt werden, die durch unsere experimentelle Magnesiumüberdosierung - das Futter erhielt bis 20,48 % Magnesium bzw. Magnesiumtrisilikat - beeinflußt worden sein könnten und vielleicht sekundär zu den befundeten embryotoxischen und teratogenen Effekten geführt haben könnten.

Magnesium ist z.B. "an allen ATP-abhängigen Reaktionen und der Pyrophosphatasereaktion beteiligt... und wirkt ferner bei der Biosynthese der DNA und RNA sowie bei der Vereinigung der 30 S und 50 S Ribosomen zu den 70 S Ribosomen mit" (BUDDEKE).

Man weiß auch, daß Calzium und Magnesium zum Teil synergistische zum Teil antagonistische Wirkungen im Stoffwechsel und auf verschiedene Körperfunktionen ausüben, was für uns möglicherweise bedeuten könnte, daß durch das Magnesium-Überangebot eine Decalzifizierung oder aber eine verzögerte Ossifikation hervorgerufen worden sein könnte.

WÜRSTEN und SIEGENTHALER (1975) geben an, daß bei einer Hypermagnesiämie Muskelschwäche, Hypo- bis Areflexie, Obstipation und Blasenatonie auftreten. Eine "Beeinträchtigung der Reizleitung führt am Herzen zu eher bradycarden Störungen mit Blockerscheinungen"..."Vermehrte Magnesiumzufuhr ist selten alleinige Ursache einer massiven Hypermagnesiämie. Bei eingeschränkter Nierenfunktion jedoch können magnesiumhaltige Antazida... rasch zur Intoxikation führen".

Bei unseren Versuchen jedoch wurden vom Magnesium und Magnesiumtrisilikat Dosen verabreicht (bis 20,48 %), die sicher nur unter Versuchsbedingungen und aus wissenschaftlichem Interesse verabreicht werden, sodaß eine Hypermagnesiämie oder sogar eine Intoxikation mit ihren Auswirkungen (neurologische Störungen, Blutdruckabfall, Atemlähmung) zumindest als möglich und als Ursache der embryotoxischen bzw. teratogenen Wirkungen betrachtet werden können.

Abzuklären, inwieweit also dem Fluor bzw. dem Magnesium die Schädigungen angelastet werden können und durch welchen Wirkmechanismus sie induziert wurden, hätte den Rahmen dieser Dissertation überschritten.

Es bleibt also abschließend festzuhalten, daß die Magnesium-Fluor-Verbindungen TS 259 maternal wie auch fetal in hohem Maß schädigend wirkt. Das reine Magnesium ist in seiner toxischen, embryotoxischen und teratogenen Potenz deutlich schwächer, wohingegen die Magnesium-Siliziumverbindung die von allen drei Substanzen ungefährlichste ist.

Auch wenn in dieser Arbeit die Substanzen primär unter dem zahnmedizinischen Gesichtspunkt einer Kariesprophylaktischen Verwendung untersucht wurden, bleibt noch darauf hinzuweisen, daß in vielen Antazida Magnesiumverbindungen (wie z.B. auch Magnesiumtrisilikat) Verwendung finden, oft in hohen Dosen und bei bestimmten Krankheitsbildern (Ulcuc ventriculi, Gastritiden etc.) über längere Zeit verabreicht werden und evtl. einer noch eingehenderen Untersuchung unterzogen werden sollten.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden toxische, embryotoxische und teratogene Untersuchungen an graviden Mäusen des Inzuchtstammes SWS (Colony-breeding mit 19 Linien) durchgeführt. Bei den überprüften Substanzen handelt es sich um Magnesium (TS 256), Magnesiumfluorosilikat (TS 259), Magnesiumtrisilikat (TS 261) und Phthalimid VS 197) als organische Vergleichssubstanz.

Die Applikation der Substanzen erfolgte ab dem Tag der Konzeption (Tag 0 p.c.) peroral über das in Futterautomaten angebotene Futter. Die Testsubstanzen wurden gewichtsverhältig pro 100 g in das Futter eingerieben, intensiv vermischt und in teillogarithmisch steigenden Dosen verabreicht.

Zur Beurteilung der Effektivität einer Substanz bzw. Dosis wurden folgende Kriterien herangezogen, die im Vergleich mit den Daten der unbehandelten Kontrollserien (KOS_1 und KOS_2) die Aussagen über die Wirkungen der Substanzen bzw. Dosen ermöglichten:

für die toxische Wirkung auf die Muttertiere
- deren Gewichtsverhalten während der Gravidität
- deren Futterverbrauch
- die Letalitätsdosis LD_{50}

für die embryotoxischen und teratogenen Wirkungen
- das Gewicht der Feten
- die Embryoletaldosis ELD_{50} und ELD_{100}
- die Skelettanalyse

Darüberhinaus wurde eine Fluoranalyse durchgeführt zur Überprüfung einer Beeinflussung des maternalen (Fluorgehalt der Kiefer und des Kotes) sowie des fetalen Fluorstoffwechsels (Fluorgehalt der Feten) durch die überprüften Substanzen.

Die Beurteilung des Gewichtsverhaltens der Muttertiere ergab, daß bei allen untersuchten Substanzen einige Dosen einen deutlich negativen Einfluß auf die Gewichtszunahme der Tiere ausübten. Ein Vergleich der bei allen drei Testsubstanzen zur Anwendung gekommenen Dosis 1,28 % zeigte, daß die TS 259 maternal die stärkste Wirkung hervorrief, wohingegen die TS 256 nur eine geringe und die TS 261 keine Beeinträchtigung des physiologischen Gewichtsanstieges während der Schwangerschaft zeigten.

Beim Futterverbrauch können wir feststellen, daß dieser für die TS 256 bei allen Dosen über den KOS-Werten liegt. Bei der TS 259 befinden sich die Verbrauchswerte außer bei der Höchstdosis über oder nahe am KOS-Bereich; lediglich bei dieser Dosis (1,28 %) verbrauchten die Tiere nur 50 % der KOS-Norm, sodaß wir hier sagen können, daß die Tiere eher verhungerten, als derart kontaminiertes Futter anzunehmen. Die Verbrauchswerte der TS 261 liegen für die Höchstdosen im KOS-Rahmen, für die darunterliegenden Dosen ist der Verbrauch höher.

Nur die TS 259 erreichte die Letalitätsdosen LD_{50} und LD_{100} und zwar schon mit so geringen Dosen wie 0,32 % und 1,28 %. Bei der Höchstdosis der TS 256 mit 20,48 % starben 25 % der Tiere, während bei keiner Dosis der TS 261 auch nur ein Tier ad exitum kam.

Bei den embryotoxischen Untersuchungen stellte sich heraus, daß das mittlere Fetengewicht bei allen Testsubstanzen mit steigender Dosis abnahm und z.T. deutlich unter 0,9 g abfiel.

Die Embryoletaldosis ELD_{50} wurde von der TS 259 schon mit der Dosis 0,08 % ($= \frac{1}{8}$ der Dosis, die die VS 197 (Phthalimid) für einen ähnlichen Effekt benötigt) erreicht; die Dosis 0,32 % bewirkt eine 100 %ige Embryoletalität. Bei der TS 256 kommt es nicht zur ELD 50, sondern bei der Höchstdosis von 20,48 % gleich zu einer 100 %igen Embryoletalität. Durch die TS 261 wird keine ELD_{50} bewirkt; die Embryoletalität steigt hier nicht über 20 %.

Die Skelettanalyse ergab, daß alle drei Testsubstanzen teratogen wirksam sind. Es bestehen jedoch Unterschiede in Schweregrad und Lokalisation der Mißbildungen und in der die Mißbildung hervorrufenden Dosishöhe.

Bei der TS 256 können wir feststellen, daß sich die Mißbildungen mit steigender Dosis ausbreiten: so finden wir diese in der niedrigsten Dosis nur im Kopfbereich, dann im Kopf- und Corpusbereich und bei den beiden Höchstdosen im Kopf-, Corpus- und Extremitätenbereich. Bei dieser Substanz finden wir die qualitativ schwersten Mißbildungen: Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Mikrophthalmien, Exencephalie, Sternumhypo- oder -aplasien, Well- und Knotenrippen, Wirbelkörperdeformationen, Spinae bifidae, Deformationen an den Extremitäten und Nichtanlage der Endphalangen.

Die TS 259 ruft Mißbildungen ausschließlich in Kopf- und Corpusbereich hervor. Die Extremitäten wurden nie tangiert. Der Schweregrad der Mißbildungen ist nicht so stark wie bei der TS 256. Es treten hier zwar auch LKG's und Mikrophthalmien, Well- und Knotenrippen, Wirbelkörper- und Sternumaplasien auf, jedoch keine Exencephalie und keine Spina bifida.

Für die TS 261 ist das Ergebnis ähnlich den der TS 259: bis auf eine Ausnahme (Aplasie der gesamten unteren Extremitäten) sind die Extremitäten mißbildungsfrei. Veränderungen sind auch bei dieser Substanz sonst nur noch im Kopf- und/oder Corpusbereich zu finden. Auch hier ist der Schweregrad der Mißbildungen nicht so stark wie bei der TS 256: neben LKG's, Mikrophthalmien, Well- und Knotenrippen, Wirbelkörpermißbildungen und Sternumaplasien finden wir jedoch auch bei 2 Feten Spinae bifidae.

Die Gesamtmißbildungsraten mit 24,7 % für die TS 256, 23,2 % für die TS 259 und 4,4 % für die TS 261 scheinen die Hierarchie der teratogenen Potenz der drei Testsubstanzen so wie oben geschehen festzulegen. Bei Berücksichtigung der teratogenen Dosis TD_{50} ändert sich diese jedoch: Die TS 259 erreicht die TD_{50} schon bei einer Dosis von 0,08 %, während die Dosis der TS 256 schon 128 mal so hoch sein muß, um den gleichen Effekt zu bewirken; für die TS 261 können wir nicht einmal bei der Höchstdosis mit 20,48 % die TD_{50} feststellen. Die höchste vom Magnesiumtrisilikat gefundene Mißbildungsrate liegt bei nur 7,5 %.

Die durchgeführte Fluoranalyse ergab, daß auch die fluorfreien Testsubstanzen 256 und 261 verändernd in den maternalen wie auch in den fetalen Fluorstoffwechsel eingreifen. Welche Mechanismen hier eingreifen und ob die Beeinflussung des Fluorstoffwechsels für die teratogene Potenz dieser Substanzen verantwortlich zu machen ist, ließ sich im Rahmen dieser Arbeit nicht abklären.

Die Analysewerte des Magnesiumfluorosilikats ergaben einen Anstieg des maternalen als auch des fetalen Fluorgehalts, womit die Ergebnisse von THEUR et al. (1971)

bestätigt werden konnten. Nach unseren Daten muß das Magnesiumfluorosilikat als guter Fluordonator bezeichnet werden. Vom toxikologischen und teratologischen Aspekt her könnte dem Magnesiumtrisilikat (TS 261), sollte eine ausreichend hohe Fluoridierung gelingen und diese die Toxizität und Teratogenität nicht negativ beeinflussen, eine größere Bedeutung in der Kariesprophylaxe zukommen.

7. Photoanhang

Die in diesem Anhang gezeigeten Photos sind keine umfassende Dokumentation der durch die jeweiligen Substanzen hervorgerufenen Mißbildungen, vielmehr soll die hier gezeigte Auswahl nur der Veranschaulichung im Text gemachter Angaben dienen.

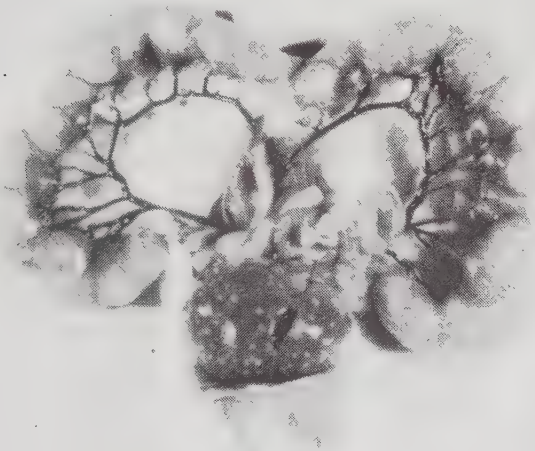


Bild 7

Mit Chloroform abgetötete gravide Maus am Tag 18 p.c.; Situs mit U-Schnitt eröffnet, Uterushörner mit den Feten ausgebreitet

Bild 2
Würfe der Mäuse 8161 - 8164 zur Photodokumentation vaginabezogen auf einer Glasplatte angeordnet

Bild 3
Fet Nr. 7964/6 aus der KOS_1

Bild 4

KOS	VS 197 (Phthalimid) Dosis 0,64%		
Fet: 7962/4	Fet: 8208/2	8208/6	8206/8

Bild 5

	KOS	TS 256 /10,24%	TS 259 / 0,16%	
Fet:	7963/6	8044/13	8057/13	8057/17

Bild 6

KOS

Fet: 7962/4

TS 256 (Magnesium) Dosis 5,12 %

8005/4

8005/6

KOS
Fet: 7963/6

TS 256 Dosis 10,24% Bild 7
Fet: 8042/1 8042/8

TS 261 Dosis 5,12% Fet: 8009/13 Bild 8

Bild 8

KOS
Fet: 7963/6

TS 259 (Magnesiumfluorosilikat) Dosis 0,08%
Fet: 7995/2
7995/6

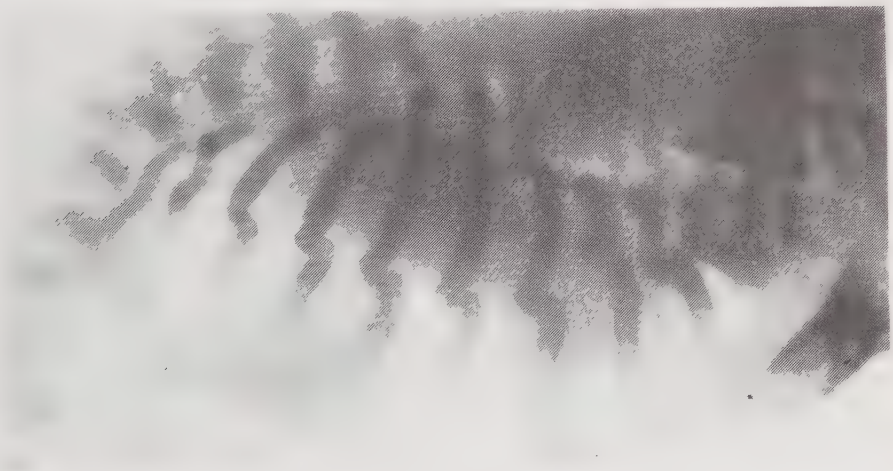
Bild 9

KOS Fet: 7963/6

TS 261 (Magnesiumtrisilikat) Dosis 10,24%
Fet: 8025/13 8025/15

Bild 10

Ausschnitt aus Bild 8 Fet 7995/2 (Wellrippen)



An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. S a u e r w e i n für die Überlassung des interessanten und aktuellen Themas sowie für seine freundliche Hilfe bei dieser Arbeit danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. W e i c k e r , dem Direktor des Instituts für Humangenetik, der mir durch Bereitstellung von Material und Tieren sowie eines Arbeitsplatzes in seinem Institut die Durchführung meiner Experimente ermöglichte.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Herrn Dr. K ö h l e r , der mir während der gesamten Zeit mit Rat und Tat behilflich war und mir die Einarbeitung in das für Zahnmediziner neue Gebiet der experimentellen Teratologie wesentlich erleichterte.

Lebenslauf

Am 16. August 1950 wurde ich als drittes Kind der Eheleute Walter und Klara Wirt in Bracht geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschulen in Bracht und Waldniel.

Zwischen 1961 und 1970 war ich Schüler des Gymnasiums "St.Wolfhelm" in Schwalmtal, wo ich am 22.Juni 1970 das Abitur ablegte.

Meine Immatrikulation an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn erfolgte zum Wintersemester 1970/71 in der geisteswissenschaftlichen Fakultät für das Lehramt an Gymnasien. Zum Sommersemester 1971 wechselte ich das Studienfach und begann mit dem Studium der Zahnmedizin. Ich bestand am 6.März 1972 das Vorphysikum, am 4.April 1974 das Physikum. Dem klinischen Studium folgte im Wintersemester 1976/77 das Staatsexamen, das ich am 21.Januar 1977 ablegte.

Von Februar 1977 an arbeitete ich mit Unterbrechungen für meine Dissertationsarbeit, die ich im Mai 1977 begann, als Assistent in einer zahnärztlichen Praxis.

Seit September 1978 leiste ich in der Zahnstation in Budel /Niederlande meinen Wehrdienst ab.